

---

# DIPLOMARBEIT

---

Herr  
Christian Schnabel

Entwicklung eines Beatmungsgerätes  
für die Total Liquid Ventilation  
kleiner Labortiere

2010



---

# **DIPLOMARBEIT**

---

## **Entwicklung eines Beatmungsgerätes für die Total Liquid Ventilation kleiner Labortiere**

Autor:

**Christian Schnabel**

Studiengang:

Physikalische Technik

Seminargruppe:

PT06wM1

Erstprüfer:

Prof. Dr. Ralf Hinderer

Zweitprüfer:

Prof. Dr. rer. nat. Edmund Koch

Mittweida, 2010





## **Sperrvermerk**

Diese Diplomarbeit unterliegt der Geheimhaltungspflicht bis einschließlich 31.10.2011. Veröffentlichungen oder Vervielfältigungen - auch nur auszugsweise - sind ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung der Arbeitsgruppe Klinisches Sensoring und Monitoring der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden nicht gestattet.

Die Diplomarbeit ist nur den Korrektoren, sowie den Mitgliedern des Prüfungsausschusses zugänglich zu machen.

Mittweida, den 15.10.2010

.....

Unterschrift

---

## **Bibliographische Beschreibung:**

Schnabel, Christian:

Entwicklung eines Beatmungsgerätes für die Total Liquid Ventilation kleiner Labortiere. -2010. -76 S.

Mittweida, Hochschule Mittweida – University of Applied Sciences, Fachbereich Mathematik / Naturwissenschaften / Informatik, Diplomarbeit, 2010

## **Referat:**

Im Rahmen der Erforschung und Entwicklung protektiver Formen für die intensivmedizinische Beatmung, sind die Kenntnisse der alveolären Geometrie und der Lungendynamik von entscheidender Bedeutung.

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Entwicklung und Evaluierung eines Beatmungsgerätes, welches eine Total Liquid Ventilation (TLV) und die mechanische Beatmung von kleinen Labortieren erlaubt. Eine TLV kann, insbesondere in Fällen einer schweren Lungenschädigung, eine verbesserte Therapie ermöglichen. Weiterhin kann eine Brechungsindexanpassung zwischen dem alveolären Raum und den alveolären Septen, begründet durch die Flüssigkeitsfüllung, erreicht werden, um eine optimierte Bildgebung der subpleuralen Alveolen, mittels Optischer Kohärenztomografie (OCT), zu ermöglichen. Die Diplomarbeit umfasst die Auswahl und Beschaffung der benötigten mechanischen und elektronischen Bauelemente für den Aufbau des Gerätes, 3D-Konstruktion entsprechender Komponenten (SolidWorks®), Entwurf einer Elektronikschaltung und die Entwicklung der benötigten Software (LabView®). Das System wurde vollständig aufgebaut und durch Testuntersuchungen an isolierten Organen evaluiert.

# I. Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1. Einleitung und Motivation.....	1
2. Grundlagen.....	3
2.1 Aufbau und Funktion des respiratorischen Systems.....	3
2.2 ARDS.....	8
2.3 Konventionelle mechanische Beatmung.....	10
2.4 Liquid Ventilation.....	16
2.4.1 Historie.....	16
2.4.2 Charakteristika der Perfluorocarbone.....	18
2.4.3 Ventilationsparameter der Flüssigkeitsbeatmung.....	21
2.4.4 PLV und TLV.....	22
2.5 Bildgebungsverfahren.....	23
2.5.1 Interferenz und Kohärenz.....	23
2.5.2 Optische Interferometrie.....	24
2.5.3 Optische Kohärenztomografie.....	25
3. Flüssigkeitsbeatmung in der Literatur.....	29
4. Technischer Aufbau.....	35
4.1 Hardwarekomponenten.....	35
4.1.1 Konzept des Beatmungsgerätes.....	35

4.1.2 Extern beschaffte Komponenten.....	39
4.1.3 Konstruktion benötigter Bauteile.....	46
4.1.4 Entwurf der Schaltelektronik.....	51
4.2 Software.....	53
5. Experimentelle Untersuchungen.....	62
5.1 Phantommessungen.....	63
5.2 Ex vivo Beatmung an Mäuselungen.....	66
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	75
Anlagen.....	VI
Literaturverzeichnis.....	XXVII
Erklärung.....	XXXI
Danksagung.....	XXXII

## II. Abbildungsverzeichnis:

Bild 2.1.1 Einteilung der Atemwegsgenerationen .....	3
Bild 2.1.2 Struktur eines Alveolarclusters .....	5
Bild 2.1.3 Atemkurve eines gesunden Erwachsenen .....	6
Bild 2.2 Links: gesunde Alveole, rechts: geschädigte Alveole bei ARDS .....	9
Bild 2.3.1 Kurvenverläufe für volumen- und druckkontrollierte Beatmungsmuster. ....	12
Bild 2.3.2 BIPAP Beatmung.....	13
Bild 2.3.3 Verlauf des Weaning mittels BIPAP.....	14
Bild 2.3.4 Blockschemata eines Beatmungsgerätes für die Intensivtherapie .....	15
Bild 2.4.1 Experiment von Gollan und Clark im Jahr 1966.....	18
Bild 2.5.2 Schematischer Aufbau des Michelson-Interferometers.....	25
Bild 2.5.3.1 Wellenlängenabhängiges Absorptionsverhalten .....	26
Bild 2.5.3.2 Schematische Darstellung der Fourierdomänen OCT.....	27
Bild 2.5.3.3 Aufbau des Bildgebungssystems mit OCT- und IVM–Strahlengang.....	28
Bild 3.1 Erstes Setup.....	29
Bild 3.2 Zweites Setup.....	31
Bild 3.3 Drittes Setup.....	32
Bild 4.1.1.1 Schematischer Konzeptentwurf für die vollständige Flüssigkeitsbeatmung... 36	
Bild 4.1.2.1 Links: Verstellisch LS-65, rechts: SMC corvus eco Motorencontroller .....	42
Bild 4.1.2.2 Darstellung des 3/2 - Wege-Schlauchquetschventils .....	43
Bild 4.1.2.3 Links: Y-Miniaturverbinder .....	43
Bild 4.1.2.4 Von links nach rechts: 1-, 10-, 20- und 50 ml Spritzen .....	44
Bild 4.1.2.5 Differenzdrucksensor von B. Braun® .....	44
Bild 4.1.2.6 Kraftaufnehmer U1A der Firma hbm .....	45
Bild 4.1.2.7 Hohlfaser-Membranoxygenator von Harvard Apparatus. ....	46
Bild 4.1.3.1 Erste Variante der Spritzenpumpeinheit.....	47
Bild 4.1.3.2 Zweite Variante der Spritzenpumpeinheit .....	48
Bild 4.1.3.3 Spritzenklemmvorrichtung gesamt.....	49
Bild 4.1.3.4 Kraftaufnehmerhalterung .....	50
Bild 4.1.4.1 Schaltplanentwurf .....	52
Bild 4.1.4.2 Fertige Elektronikschaltung.....	53
Bild 4.2.2 Schematische Darstellung der Programmstrukt. ....	56
Bild 4.2.3 Gemessener Kurvenverlauf des Druckes.....	60
Bild 4.2.4 Gemessener Drucksignalverlauf nach der Kalibrierung .....	61
Bild 5.1 Fertig aufgebauter Prototyp .....	62
Bild 5.1.1 Links: Gummisauger für Glaspipetten aus Naturkautschuk.....	63
Bild 5.1.2 Gemessene Druckkurve während der Beatmung des Phantoms mit Luft .....	64
Bild 5.1.3 Volumenkontrollierte Beatmung des Phantoms mit Wasser.....	65
Bild 5.1.4 Druckkontrollierte Beatmung des Phantoms mit Wasser .....	65
Bild 5.2.1 Fertig präparierte Maus .....	66
Bild 5.2.2 Verhalten von Wasser und Perfluorodecalin an Grenzflächen .....	67
Bild 5.2.3 Gemessene Druckkurve einer druckkontrollierten Flüssigkeitsbeatmung.....	68
Bild 5.2.4 Detailansicht des gemessenen Drucksignals.....	69
Bild 5.2.5 Links: vollständig mit Luft gefüllter Lungenbereich.....	70
Bild 5.2.6 Die klaren Bereiche sind vollständig mit Flüssigkeit gefüllt .....	70

Bild 5.2.7 Links: luftgefüllte Alveolen .....	71
Bild 5.2.8 Links: OCT-Schnittbild.....	72
Bildserie 5.2.9a IVM-Bilder einer Untersuchung über 65 Minuten. ....	73
Bildserie 5.2.9b OCT-Schnittbilder. ....	74

---

### **III. Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 2.4.2 Übersicht der Eigenschaften ausgewählter PFCs und Vergleichsstoffe. ....	20
Tabelle 4.2.1 Einstellbare Parameter von druck- bzw. volumenkontrollierter Beatmung ..	54





## 1. Einleitung und Motivation

Die maschinelle Beatmung ist heute ein unverzichtbarer Bestandteil der intensivmedizinischen Betreuung von Patienten. Eine Vielzahl pathologischer Zustände (z. B. Inhalation von Salzwasser, Vergiftungen oder Atemmuskellähmung) erfordern die künstliche Atemunterstützung über einen längeren Zeitraum. Dabei erfolgt die Ventilation nicht, wie im Normalzustand, passiv durch die Unterdrückanbindung der Lunge an die Atemmuskulatur, sondern durch aktiven Druck des Beatmungsgerätes. Diese, für den Organismus untypische, Belastung kann, über längere Zeit, zu Schäden des Lungengewebes führen, oder bestehende Lungenschäden verschlimmern. Man spricht dann von VILI (ventilator induced lung injury). Eines der gefährlichsten Phänomene, bei Patienten mit bestehendem Lungenschaden, ist das akute Atemnotsyndrom ARDS (acute respiratory distress syndrome), welches unter anderem zu Permeabilitätsstörungen der Alveolarwände führt und damit direkt zur Lungeninsuffizienz. Dieser Zustand muss unmittelbar intensivmedizinisch behandelt werden, weist aber, trotz moderner Medizintechnik, auch heute noch eine Mortalität von 40 – 50 % auf [RUB–05] [BRU–04] [MAT–05].

Vor diesem Hintergrund strebt die Arbeitsgruppe Klinisches Sensoring und Monitoring (KSM) der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden, im Rahmen des DFG-Forschungsschwerpunktes „protective artificial ventilation“ (PAR), die Entwicklung protektiver Beatmungskonzepte an.

Dieses Ziel soll über die Entwicklung numerischer Strömungsmodelle der Lunge erreicht werden. Dazu ist es notwendig die Geometrieveränderungen der Lungenbläschen (Alveolen) während der Atmung zu quantifizieren. Die gewonnenen Daten sind Grundlage für die numerische Modellierung der Lunge. Bisherige intravitalmikroskopische Verfahren (IVM) liefern zwar Echtzeitdaten, jedoch ohne entsprechende Tiefeninformationen des beobachteten Gewebeabschnittes. Die zweidimensionalen IVM-Daten sind für die Erstellung von dreidimensionalen Lungenmodellen unzureichend. Die Arbeitsgruppe KSM wählt daher als ergänzendes, bildgebendes Verfahren die optische Kohärenztomografie (OCT), um hochauflösende Bilder aufzunehmen und die alveolären Strukturen

dreidimensional darzustellen. Die Qualität bisheriger dreidimensionaler OCT-Aufnahmen, während konventioneller mechanischer Beatmung, ist hauptsächlich durch zwei Effekte beeinträchtigt. Zum Einen zeigt sich eine verminderte Eindringtiefe der nahinfraroten Strahlung ins Gewebe, zum Anderen erfolgt eine verfälschte Darstellung von alveolären Strukturen mit abgeflachten Wandflächen parallel zur Einstrahlrichtung aufgrund der Totalreflexion beim Übergang von Gewebe zu Luft. Beide Effekte lassen sich mit der Verwendung von Perfluorocarbonen als Atemmedium deutlich reduzieren, da der Brechungsindex  $n = 1,31$  in derselben Größenordnung wie der des umgebenden Gewebes  $n = 1,33$  liegt.

Die vorliegende Diplomarbeit beschreibt die Konzipierung, Realisierung und Validierung eines Beatmungsgerätes, mit dessen Hilfe die konventionelle Beatmung und die vollständige Flüssigkeitsbeatmung kleiner Labortiere ermöglicht werden und somit ein direkter Vergleich zwischen beiden Beatmungsformen auf die alveoläre Geometrie und Lungendynamik und die Qualität der OCT-Bildgebung erfolgen kann. Das Kapitel 2 beschäftigt sich mit den Grundlagen des respiratorischen Systems und gibt eine Einführung in das Gebiet der Flüssigkeitsbeatmung. Kapitel 3 erweitert diese Darstellung anhand der Beschreibung von vier unterschiedlichen Flüssigkeitsbeatmungsgeräten aus der aktuellen Literatur. Im Kapitel 4 wird das Konzept des zu entwickelnden Beatmungsgerätes und dessen Umsetzung vorgestellt. In Kapitel 5 werden die experimentellen Untersuchungen beschrieben und die daraus gewonnenen Ergebnisse diskutiert. Kapitel 6 fasst die durchgeführte Arbeit zusammen und gibt einen Ausblick auf weiterführende Aufgaben und Zielstellungen.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Aufbau und Funktion des respiratorischen Systems

Die menschliche Lunge ist als paariges Organ angelegt und besteht aus einem rechten und einem linken Lungenflügel. Jeder Lungenflügel wird durch Furchen in so genannte Lungenlappen unterteilt. Der rechte Lungenflügel teilt sich dabei in drei Lappen und der linke lediglich in zwei Lappen auf. Der linke Lungenflügel ist etwas kleiner als der rechte, da auf der linken Seite das Herz zusätzlich Raum einnimmt. Die Lungenflügel werden, entsprechend ihrer Verzweigung, in Atemwegsgenerationen unterteilt (Bild 2.1.1). Die Nase, der Mund und die Atemwege bis zur „16“-ten Generation stellen den anatomischen Totraum dar, da hier keinerlei Alveolen auftreten und damit kein Gasaustausch stattfindet.

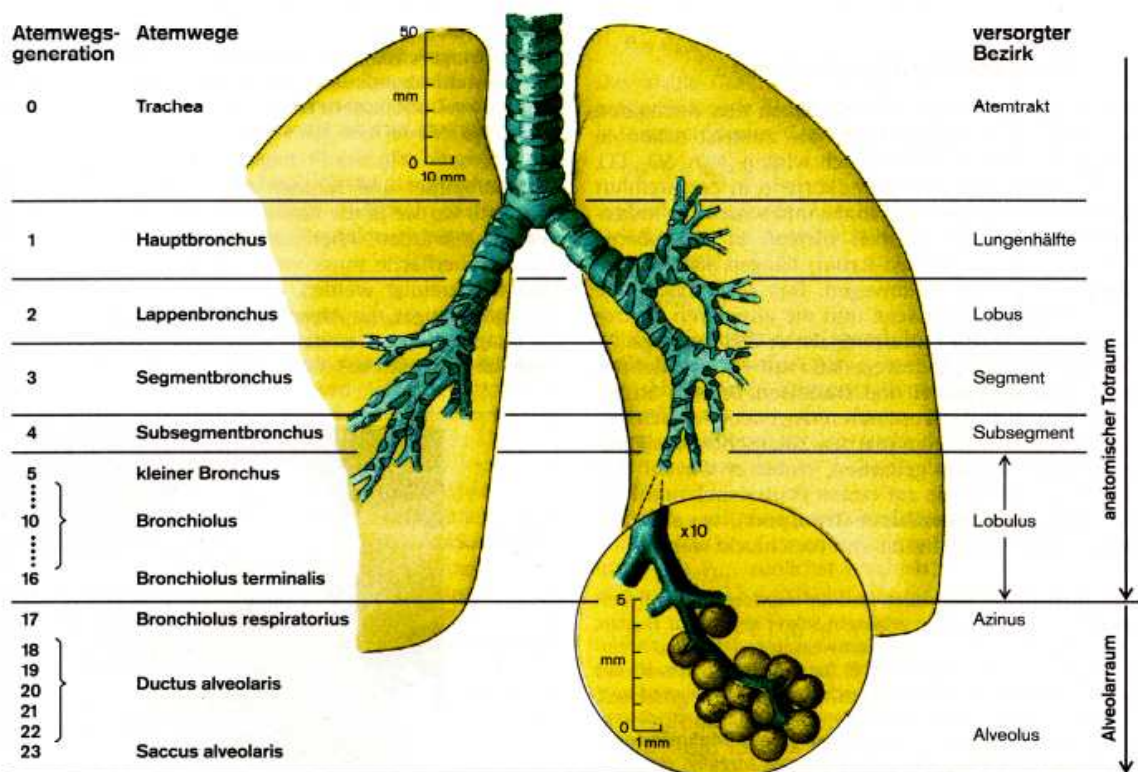


Bild 2.1.1 Einteilung der Atemwegsgenerationen [MAR-6]

Die Lungenflügel liegen in der Brusthöhle, sind vom Lungenfell überzogen und werden von den Rippen umschlossen. Caudal wird die Lunge durch das Zwerchfell begrenzt, dessen Lage sehr variabel ist und vorrangig von der Atemstellung und der Körperlage abhängt. Die Innenseite des Thorax ist mit dem Rippenfell ausgekleidet. Der Raum zwischen Lungenfell und Rippenfell wird Pleuraspalt genannt und ist mit Flüssigkeit gefüllt, wodurch die Lunge an den Brustkorb angebunden wird und damit die passive Spontanatmung möglich ist. Das Lungengewebe kann in einen luftführenden Teil und einen Teil, in dem der tatsächliche Gasaustausch stattfindet, unterteilt werden. Die Gesamtheit des luftleitenden Systems wird als Bronchialsystem bezeichnet. In diesem befinden sich verschiedene Gewebeschichten. Das Epithel (Deckgewebe) besteht in den größeren Verzweigungen noch, wie in der Luftröhre, aus mehrreihigem Flimmerepithel. Es dient zur Reinigung, Erwärmung und Befeuchtung der eingeatmeten Luft. Näher an den Alveolen vereinfacht sich die Struktur und in den Bronchiolen überwiegt einschichtiges Flimmerepithel. Darunter findet sich glatte Muskulatur, deren Anteil zu den Alveolen hin zunimmt. Die Atemwege der großen Bronchien werden von Knorpel umschlossen, der gewährleistet, dass die Luftwege offen bleiben. Je kleiner der Durchmesser der Bronchien wird, umso geringer wird der Anteil der Knorpelmasse, bis sich nur noch kleine Inseln finden. Die luftführenden Bronchien enden in den Alveolen, in denen der Gasaustausch erfolgt. In den Alveolen findet die Oxygenierung des Blutes statt. Dabei diffundieren Sauerstoff und Kohlendioxid aufgrund der Partialdruckverteilung durch die alveol-kapillare Membran. Kohlendioxid tritt in das Alveolargas über, Sauerstoff wird im Blut der Kapillaren gebunden und dem Körperkreislauf zur Verfügung gestellt. Es handelt sich bei den Alveolen um sackartige Erweiterungen mit einem Durchmesser von ca. 100 bis 200  $\mu\text{m}$  und einer geschätzten Anzahl beim erwachsenen Menschen von etwa 300 Millionen. Die von ihnen gebildete Oberfläche wird als respiratorische Fläche bezeichnet. Die alveolären Septen bestehen aus den kleinen Alveolarzellen oder Pneumozyten Typ I, die weniger als 0,1  $\mu\text{m}$  dick sein können und das Epithel der Alveolen bilden, und den großen Alveolarzellen oder Pneumozyten Typ II, die Surfactant (eine proteinhaltige Flüssigkeit) produzieren. Surfactant reduziert die Oberflächenspannung zwischen Luft und Gewebe und verhindert das Zusammenfallen der Alveolen während der

Expiration. Darüber hinaus senkt es den Eröffnungsdruck während der Inspiration, erhöht die Lungendehnbarkeit (Compliance) und verringert somit die Atemarbeit. Zwischen alveolärem Gasgemisch und Blut befindet sich eine dreischichtige Trennwand, die Blut-Luft-Schranke (Interstitium). Sie wird vom Epithel der Alveolen, der Basalmembran sowie dem Endothel der Kapillaren gebildet und ist zwischen 0,1 und 1,5  $\mu\text{m}$  dick. Da die Interzellularkontakte des Kapillarendothels für Flüssigkeit durchlässiger sind als die der Alveolarzellen, kann zum Beispiel bei einer Herzinsuffizienz, oder ARDS, Flüssigkeit in das Bindegewebe und den Alveolarraum übertreten und zu einem Lungenödem führen.

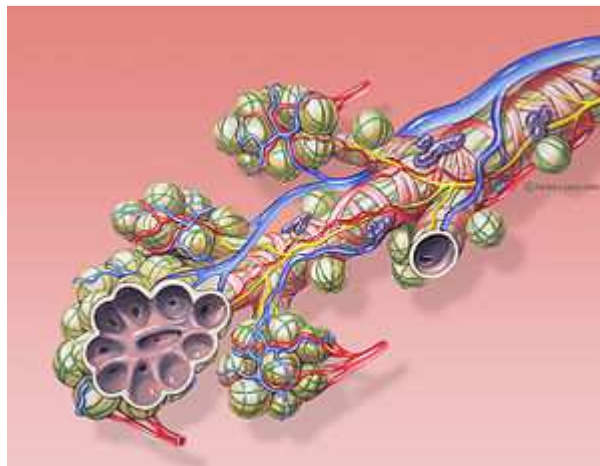


Bild 2.1.2 Struktur eines Alveolarclusters [WIK-1]

Ein Atemzyklus beginnt mit der Inspiration durch die Kontraktion der Interkostalmuskulatur bzw. des Zwerchfells. Das Zwerchfell ist der stärkste Inspirationsmuskel, bei seiner Kontraktion flacht es sich ab und drückt die Bauch- und Beckeneingeweide nach unten, wodurch sich das Thoraxvolumen vergrößert. Bei der Brustatmung kontrahieren sich die äußere Zwischenrippenmuskeln. Dabei wird der Brustkorb angehoben und erweitert, wodurch die Lunge, die, selbst vom Lungenfell (*pleura visceralis*) überzogen, über den Pleuraspalt mit dem Brustwandfell (*pleura parietalis*) des Brustkorbs in Verbindung steht, mit gedehnt wird. Dadurch sinkt der Druck in der Lunge und das Volumen nimmt zu. Die Lunge füllt sich mit Atemluft, bis die Inspiration beendet ist.

Die Expiration geht zumeist passiv vonstatten, denn nach der Inspiration ist die Lunge samt Brustkorb so weit gedehnt, dass darin elastische Verformungsarbeit

gespeichert ist, wodurch die Luft ausgetrieben wird. Erfolgt die Expiration mit Beteiligung der expiratorischen Atemhilfsmuskulatur, so spricht man von forcierter Expiration.

Bild 2.1.3 zeigt den Atemzyklus eines Erwachsenen. Bei normaler Atmung, ohne körperliche Belastung, wird nur das Atemzugvolumen ventiliert. Für körperliche Anstrengung steht noch wesentlich mehr Lungenkapazität zur Verfügung, die auch bei forcierter Einatmung (Nutzung des inspiratorischen Reservevolumens) und forcierter Ausatmung (Nutzung des expiratorischen Reservevolumens) genutzt wird. Das Residualvolumen, verbleibt aufgrund des Unterdrucks, immer in der Lunge und verhindert das Kollabieren der Alveolen. Eingeatmete Luft wird diesem Volumen jeweils neu beigemischt, dadurch werden zu starke Milieuänderungen vermieden.

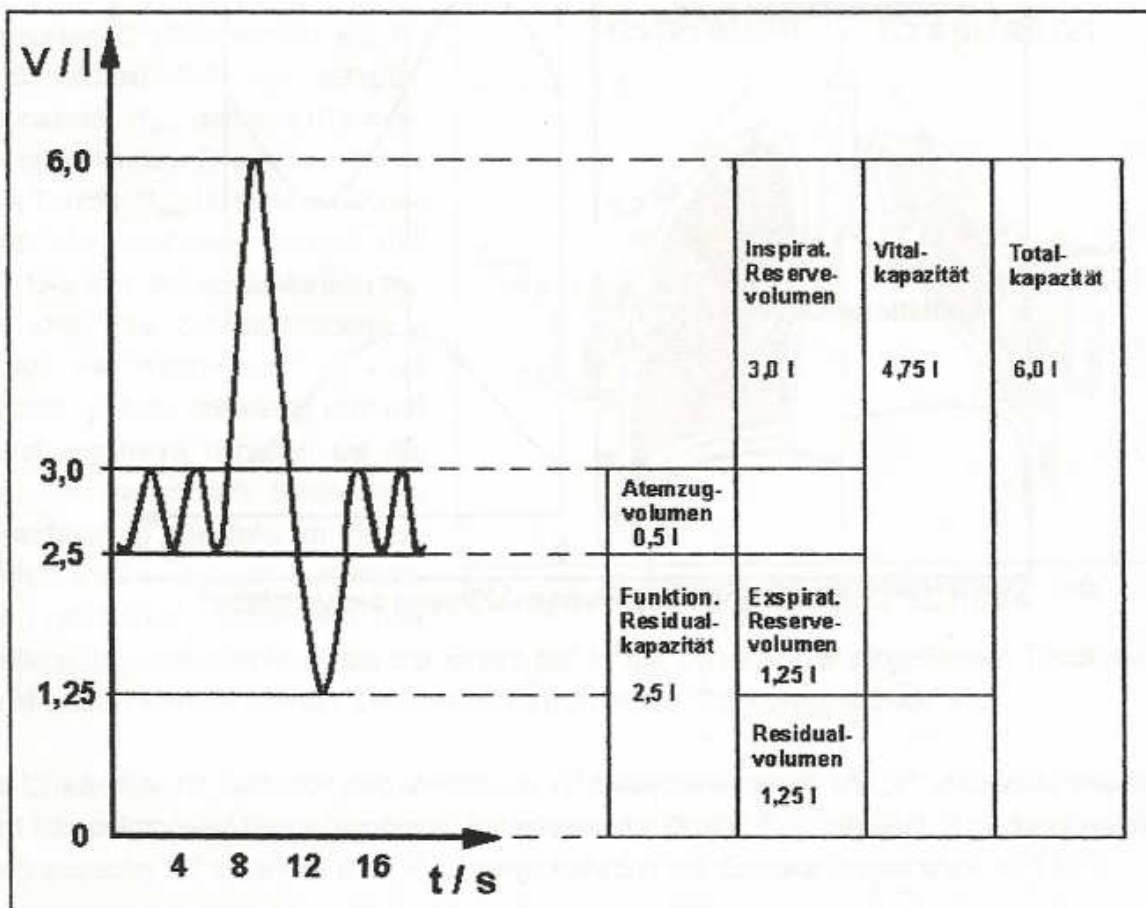


Bild 2.1.3 Atemkurve eines gesunden Erwachsenen (männlich) [IBMT-4] mit der Bezeichnung der entsprechenden Volumina

1. Respirationsvolumen (VT) auch Tidalvolumen oder "Atemzugvolumen" genannt, ist der Volumenhub, der bei ruhiger Ventilation mit einer Inspiration aus der expiratorischen Ruhelage heraus gefördert wird bzw. das entsprechende Expirationsvolumen. Es beträgt in körperlicher Ruhe beim Erwachsenen etwa 500 ml. Circa 150 ml des Tidalvolumens entfallen dabei auf den anatomischen Totraum.
2. Inspiratorisches Reservevolumen (IRV) ist das Volumen, das über das Tidalvolumen hinaus maximal inspiriert werden kann.
3. Expiratorisches Reservevolumen (ERV) ist der maximale Volumenhub, der von der expiratorischen Ruhelage aus zusätzlich expiriert werden kann.
4. Residualvolumen (RV) ist das Volumen, das nach maximaler Expiration in den Lungen und Ventilationswegen verbleibt. Das Residualvolumen kann spirometrisch nicht erfasst werden.
5. Vitalkapazität (VK) - Summe der Volumina 1, 2 und 3 - umfasst die Volumina, die nach maximaler Inspiration durch maximale Expiration gefördert werden. Die Vitalkapazität spiegelt das maximal ventilierbare Volumen des Lunge-Thorax-Systems wider. Dieses Volumen besitzt als physiologische Messgröße Bedeutung, wird aber - auch bei extremen Anforderungen - nicht real ventiliert. Als Richtwert für die Vitalkapazität eines jungen, gesunden Mannes kann man 5 Liter annehmen.
6. Funktionelle Residualkapazität (FRC) - Summe der Volumina 3 und 4 - umfasst das Volumen, das sich nach normaler Expiration - d. h. in expiratorischer Ruhelage - in der Lunge befindet. Die funktionelle Residualkapazität hat damit als "Volumen-Arbeitspunkt" eine große Bedeutung für die Lungenventilation und bewirkt einen Glättungseffekt bezüglich der inspiratorischen und der expiratorischen Ventilations-Gas-Zusammensetzung. Da der relativ großen funktionellen Residualkapazität ein kleines Tidalvolumen (etwa 13 %) zugemischt wird, stellt sich im alveolären Austauschbereich ein Gasgemisch mit nahezu konstanten Partialdrücken der Atemgase ein. Damit liegt an der alveolokapillären Membran ein permanentes Diffusionspotential an, das eine kontinuierliche und damit effiziente Diffusion der Atemgase bewirkt.

7. Totalkapazität ist das Volumen, das nach maximaler Inspiration in den Lungen und Ventilationswegen enthalten ist (Richtwert für einen jungen, gesunden Mann: 6 Liter).

## 2.2 ARDS

Das akute Atemnotsyndrom (engl.: acute respiratory distress syndrome) ist eine Funktionsstörung der Gasaustauschstrecke: Kapillare – Interstitium – Alveole und wurde erstmals vor über 40 Jahren von Ashbaugh [ASH–67] beschrieben.

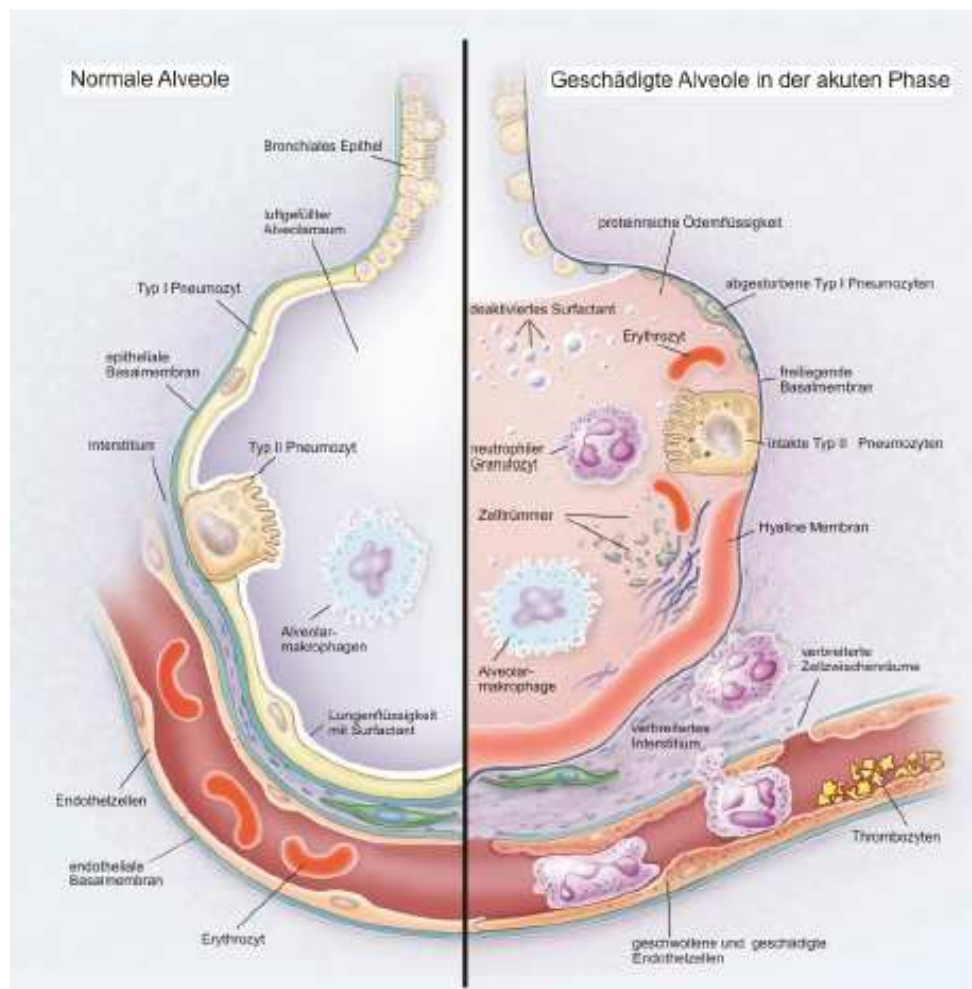
Das ARDS kann auftreten, nachdem die Lunge direkt (z. B. durch Inhalation toxischer Gase, Aspiration von Salz- oder Süßwasser) oder indirekt (z. B. durch chronische Lungenerkrankungen, Traumata, Medikamente) geschädigt wurde. Die im Folgenden erklärten Zusammenhänge sind in Bild 2.2 schematisch dargestellt. Durch die geschädigte alveolo-kapilläre Barriere tritt Ödemflüssigkeit in den Alveolarraum ein (Lungenödem). Durch das Absterben der Typ I Pneumozyten vergrößern sich die Zellzwischenräume, Blutplasma und Erythrozyten können in die Alveolen und das Interstitium eindringen. Dadurch kommt es zur Verminderung des Gasaustausches, da sich die Diffusionslänge vergrößert. Aufgrund der in der Ödemflüssigkeit enthaltenen Proteine, bildet sich in den Alveolen eine hyaline (glasige) Membran, die die Sauerstoffdiffusion zusätzlich erschwert. Darüber hinaus werden die Typ II Pneumozyten in ihrer Surfactantproduktion eingeschränkt. Bei unzureichender Surfactantschicht, wird die Alveole instabil und kann ihre Funktion nicht mehr aufrechterhalten, was zu Hypoxie (Sauerstoffmangel) und Hyperkapnie (erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt) führt.

Ohne entsprechende Behandlung kommt es zur akuten Insuffizienz der Lunge und damit zu einer lebensbedrohlichen Situation für den Betroffenen. Das ARDS ist häufig eine Folgeerscheinung bestehender Lungenerkrankungen, kann aber auch nach Traumata oder anderen Lungenschäden auftreten. Es weist heute noch eine Sterblichkeitsrate von 40 – 50 % der betroffenen Patienten auf [RUB–05] [BRU–04] [MAT–05].



Für eine erfolgreiche Behandlung müssen in erster Linie die Ursachen diagnostiziert und therapiert werden und darüber hinaus die Symptome und Auswirkungen von ARDS minimiert werden [WWW-1].

Die maschinelle Beatmung ist für die Behandlung von lungengeschädigten Patienten essentiell und bestimmt damit auch den Verlauf der ARDS-Symptome. Durch Verwendung verschiedener Atemmodi sollen die Auswirkungen minimiert werden. Allerdings bedarf dieser Therapieansatz einer ständigen Kontrolle, da eine zu geringe Ventilation zu Hypoxie und damit zu einer irreversiblen Nervenschädigung führen kann, während bei starker Ventilation hohen Atemwegsdrücken entstehen und eine weitere Schädigung des Lungengewebes (VILI) resultieren kann. Damit ist die Notwendigkeit zum Verständnis der mikroskopischen Zusammenhänge und zur Entwicklung protektiver Beatmungsformen gegeben.



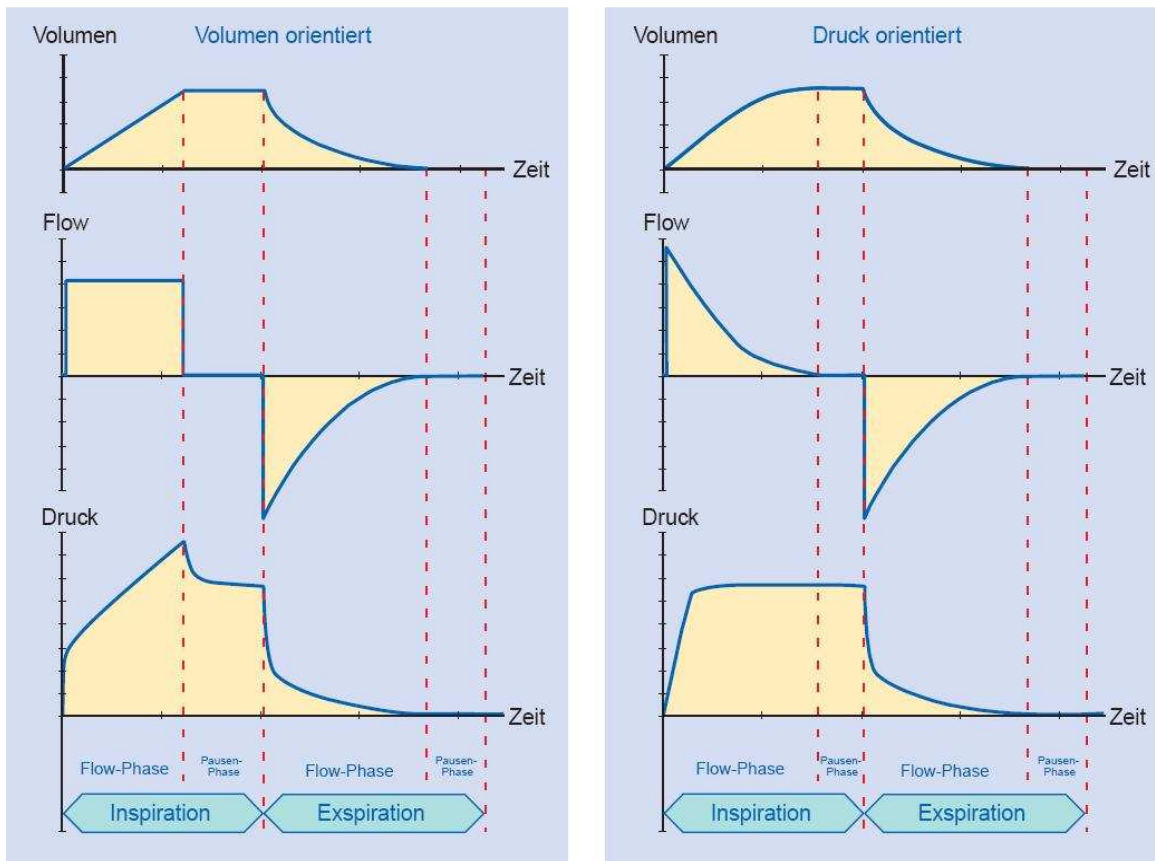
**Bild 2.2** Links: gesunde Alveole, rechts: geschädigte Alveole bei ARDS; die Gasaustauschfläche ist stark minimiert, das Interstitium durch Einlagerungen verbreitert [WAR-00]

## 2.3 Konventionelle mechanische Beatmung

Physiologische Größen der Medizin besitzen immer eine hohe biologische Variabilität. Auch die Größe der Lungenvolumina hängt stark von den individuellen anatomischen Gegebenheiten (besonders Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht) ab. Diesem Umstand muss, besonders bei der mechanischen Beatmung, Rechnung getragen werden, indem die einzustellenden Parameter im Vorfeld individuell bestimmt werden. Wie in Kapitel 2.1 gezeigt, findet die eigentliche Atmung auf zellulärer Ebene statt und nur die Lungenventilation kann durch apparative Maßnahmen unterstützt bzw. übernommen werden. Da die Sauerstoffversorgung aller Körperzellen eine lebenswichtige Funktionalität des menschlichen Organismus darstellt, fällt der maschinellen Beatmung eine herausragende Rolle in der Anästhesiologie und Intensivtherapie zu. Der erste umfassende Einsatz von Beatmungstechnik erfolgte mit der Eisernen Lunge, ab 1930, zur Behandlung von Poliopatienten. Der gesamte Körper, mit Ausnahme des Kopfes, befand sich in einer Druckkammer, wobei die Abdichtung über eine Halsmanschette aus Gummi erfolgte. In der Kammer wird periodisch Unterdruck erzeugt, wodurch sich der Thorax ausdehnt. Dadurch strömte Luft über Mund/Nase in die Lunge. Die Expiration erfolgte durch den Wechsel von Unterdruck zu Überdruck in der Kammer. Diese Art der Ventilation erfolgt passiv und ist die schonendste Beatmungsvariante, da sie der physiologischen Spontanatmung ähnelt. Aufgrund des hohen technischen Aufwandes, der Unzugänglichkeit zum Patienten, dem steigenden Bedarf an Beatmungsgeräten im intensivmedizinischen und home-care Bereich und der geringen Lebensqualität bei Verwendung der Unterdruckkammern, haben sich zusammen mit der Entwicklung der Intubationstechnik aktiv beatmende Geräte immer stärker durchgesetzt und bilden heute den Standard der modernen Beatmungstechnik. Die Ventilation erfolgt hierbei durch Erzeugung eines Überdrucks, wodurch das entsprechende Atemvolumen dem Patienten appliziert wird. Die Expiration erfolgt spontan und passiv, durch das Zusammenziehen des gedehnten Thorax. Das Ziel jedes Beatmungskonzeptes ist die zuverlässige Unterstützung bzw. Übernahme der Atmung. Eine zusätzliche Rolle, speziell bei der intensivmedizinischen Langzeitbehandlung, spielt die Entwöhnung (Weaning) von der maschinellen

Beatmung, hin zur selbstständigen Spontanatmung, während des Genesungsprozesses. Dazu stehen verschiedene Beatmungsmodi zur Verfügung, wobei die Parameter Druck, Volumen, Volumenstrom, Atemfrequenz und Gaszusammensetzung individuell angepasst werden müssen. Die Nomenklatur der einzelnen Beatmungsverfahren ist bis heute nicht international geregelt, sodass oft unterschiedliche, herstellerspezifische Bezeichnungen für ähnliche Beatmungsmodi existieren. Grundlegend können die Beatmungsverfahren allerdings in kontrollierte Beatmung (volumenkontrolliert oder druckkontrolliert) und assistierte Spontanatmung eingeteilt werden, mit daraus abgeleiteten Mischformen. Die kontrollierte Beatmung findet vorwiegend Anwendung, wenn die Atemmuskulatur und/oder der Atemantrieb zu schwach sind, um die Spontanatmung aufrechtzuerhalten. Bei der volumenkontrollierten Beatmung wird ein eingestelltes Tidalvolumen, unabhängig vom auftretenden intrapulmonalen Druck, während der Inspirationszeit appliziert. Die daraus resultierenden Drücke können in Abhängigkeit von Resistance und Compliance des Lungengewebes und den Atemwegen sehr groß sein, sodass bei Erreichen der einstellbaren Druckgrenze ein Überdruckventil am Beatmungsgerät geöffnet wird.

Bei der druckkontrollierten Beatmung wird während des Inspirationszyklus solange Luft in die Lunge gedrückt, bis der eingestellte Spitzendruck erreicht ist. Dabei kann das verabreichte Volumen in Abhängigkeit vom Gewebezustand stark variieren und es besteht die Gefahr, dass das Atemminutenvolumen zu hoch oder zu niedrig wird. Die Expiration erfolgt bei beiden Beatmungsformen passiv, nach dem Öffnen des Expirationsventiles. Bild 2.3.1 zeigt die typischen Kurvenverläufe beider Beatmungsmuster als Volumen-, Flow- und Druck-Zeit-Kurven, wobei die Ordinatenskalierungen unterschiedlich gewählt sind.



**Bild 2.3.1 Typische Kurvenverläufe für volumen- und druckkontrollierte Beatmungsmuster [DRÄ-1].**  
Die Achseneinteilung der Ordinaten ist willkürlich und widerspiegelt nicht die reale Skalierung.

Beatmungsformen der assistierenden Spontanatmung werden angewendet, wenn die Atemmuskulatur bzw. die Atembemühung des Patienten ausreichend ausgeprägt sind für Spontanattempts. In der heutigen Beatmungstherapie werden die Eigenatembemühungen nicht mehr medikamentös unterdrückt, sondern die Beatmungsgeräte erkennen und unterstützen diese Anstrengung. Damit folgen moderne Beatmungsgeräte der Philosophie „Das Beatmungsgerät muss sich dem Patienten anpassen und nicht umgekehrt.“ [DRÄ - 2]. Nachdem die technischen Voraussetzungen geschaffen wurden, die maschinelle Beatmung getriggert auszulösen und Expirationsbemühungen des Patienten auch während der mechanischen Inspiration zu unterstützen, gestaltet sich der Übergang von der vollständigen kontrollierten Beatmung hin zur vollständigen Spontanatmung für den Patienten wesentlich einfacher. Zur Detektion der Spontanatmung werden Triggerschwellen im Flow-Zeit-Verlauf oder im Druck-Zeit-Verlauf definiert. Übersteigt während eines Spontanattempts der Flow oder der Druck diese Triggerschwelle,

unterstützt das Beatmungsgerät diesen Versuch durch Erhöhung des Druckes bis zum Erreichen des eingestellten Tidalvolumens, bzw. bis zum Erreichen des gewählten Spitzendrucks. Bei Detektion von Expirationsbemühungen durch Überschreiten einer negativen Flow- oder Druckschwelle, öffnet das Expirationsventil und erlaubt die Ausatmung. Dadurch wird die zu verrichtende Atemarbeit für den Patienten entscheidend verringert.

Meist werden Mischformen aus kontrollierter und assistierender Beatmung angewendet, die am Beispiel des BIPAP (**b**iphasic **p**ositiv **a**irway **p**ressure) erläutert werden sollen. Eingestellt werden bei dieser prinzipiell druckkontrollierten Beatmung Spitzendruck, PEEP (**p**ositive **e**nd **e**xpiratory **p**ressure), Beatmungsfrequenz, Inspirationszeit und Gaszusammensetzung. Diese Parameter sorgen für den grundlegenden Atemrhythmus, wenn keine Eigenbemühungen zur Atmung festgestellt werden. Zusätzlich werden Eigenatemversuche über Flowtrigger detektiert und maschinell unterstützt. Im Druck-Zeit-Verlauf ergibt sich damit eine Überlagerung der Spontanatmung mit den beiden maschinell erzeugten Druckniveaus von Spitzendruck und PEEP (Bild 2.3.2). Um das Minutenvolumen möglichst konstant zu halten und die eingestellten Beatmungsparameter nicht zu sehr zu variieren, wirken die Triggerschwellen nur in bestimmten Zeitfenstern (z. B. Inspirationstrigger ist nur nach erfolgter Expiration möglich), bzw. wird die maschinelle Unterstützung erhöht oder verringert.

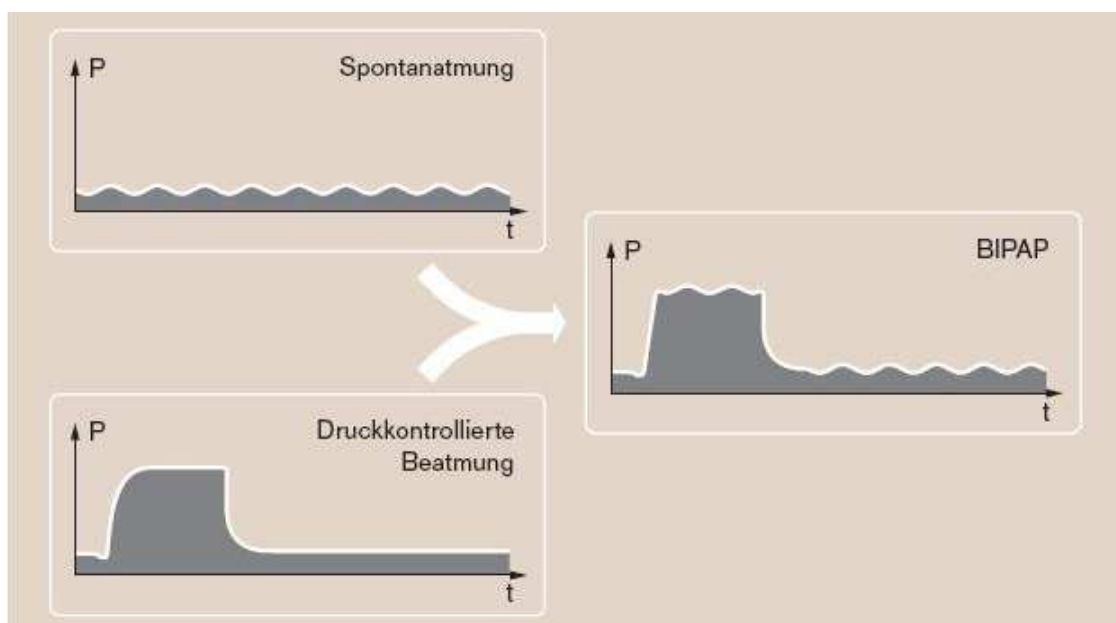
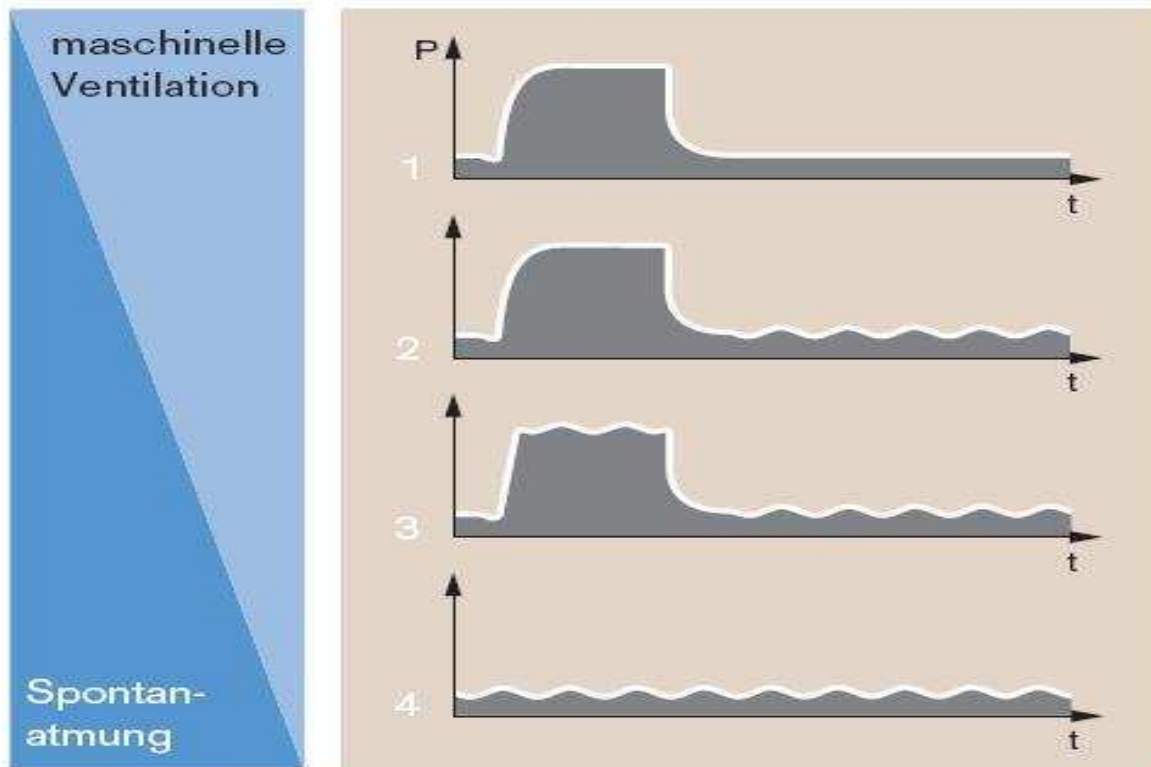


Bild 2.3.2 BIPAP Beatmung [DRÄ-2], entsteht aus der Überlagerung von Spontanatmung und druckkontrollierter Ventilation.

Die BIPAP-Beatmung eignet sich somit besonders für die Entwöhnung nach intensivmedizinischer Langzeitbeatmung (Weaning), da die auftretenden Spontanatmungsversuche unterstützt und gefördert werden. Der zeitliche Verlauf des Weanings ist in Bild 2.3.3 dargestellt.

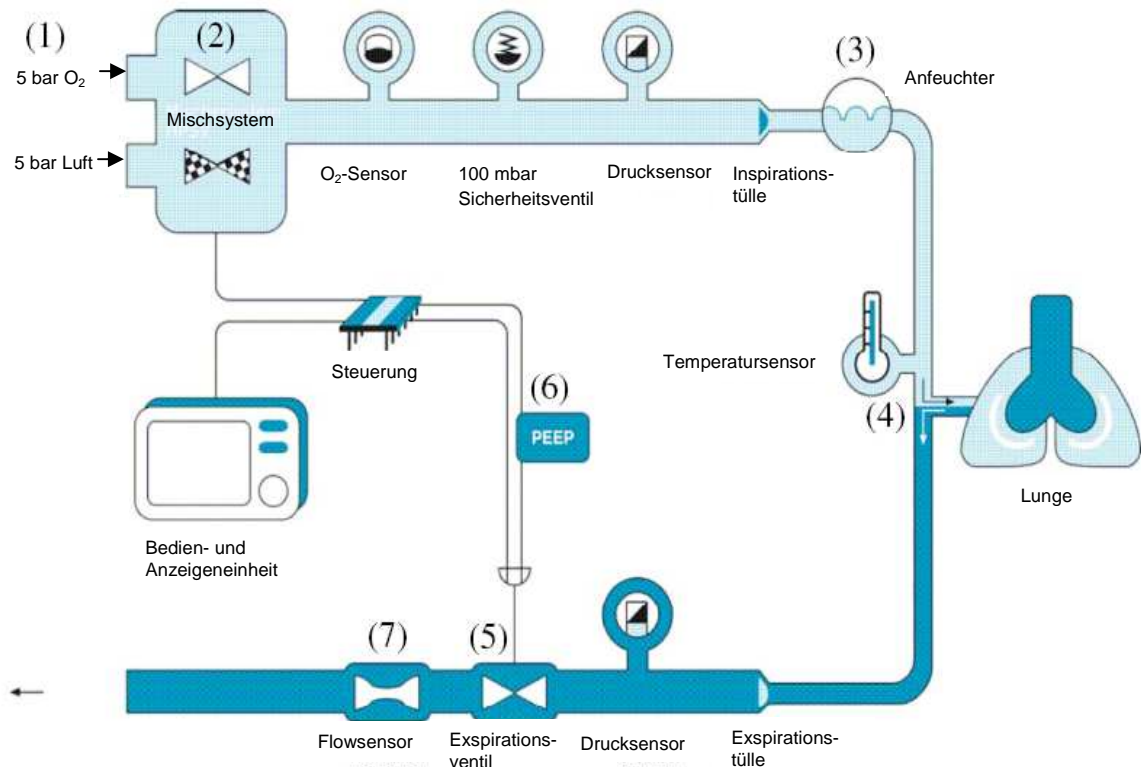


**Bild 2.3.3 Verlauf des Weaning mittels BIPAP [DRÄ-2]; 1: BIPAP ohne Spontanatmung, 2: Spontanatmung nur auf unterem Druckniveau, 3: kontinuierliche Spontanatmung auf beiden Druckniveaus, 4: kontinuierliche Spontanatmung ohne maschinelle Unterstützung - beide Druckniveaus sind einander angeglichen**

Im Rahmen der Entwicklung protektiver Beatmungsformen wird auch die chaotische Beatmung untersucht, bei der die verschiedenen Beatmungsparameter in kleinen Bereichen kontinuierlich variiert werden, um den natürlichen Atemrhythmus nachzuempfinden. Dazu gehören beispielsweise tiefe Seufzer und erhöhte oder verringerte Atemfrequenzen.

Ziel aller Beatmungsformen ist es die mechanische Belastung des empfindlichen Lungengewebes durch die aktive Überdruckbeatmung zu minimieren.

Abschließend wird der prinzipielle Aufbau eines konventionellen Beatmungsgerätes beschrieben, wie er schematisch in Bild 2.3.4 dargestellt ist.



**Bild 2.3.4 Blockschemata eines Beatmungsgerätes für die Intensivtherapie [HIN-09]; (1) Leitungen für Stromversorgung, Sauerstoff und Druckluft; (2) Gasmisch- und Dosiereinrichtung; (3) Atemgasanfeuchter; (4) Inspirations- und Expirationsschlauch; (5) Expirationsventil; (6) PEEP-Ventil; (7) Flowsensor**

Die Anbindung des Beatmungsgerätes an den Patienten kann über einen Tubus, einen Luftröhrenschnitt oder eine Gesichtsmaske erfolgen. Tuben werden für die langfristige maschinelle Beatmung verwendet und sichern zusätzlich die oberen Atemwege. Allerdings werden dabei die Stimmbänder stark gereizt. Luftröhrenschnitte werden in Notfällen oder bei verstopften oberen Atemwegen angewendet, um den Zugang zum luftführenden Bereich herzustellen. Atemmasken bieten die flexibelste Anbindung zwischen Patient und Gerät. Sie werden vor allem im homecare-Bereich und bei unterstützender Beatmung eingesetzt. Der Nachteil besteht in eventuell auftretenden Leckagen und den nicht abgesicherten Atemwegen. Sauerstoff und Druckluft (1) können aus externen Quellen an die Gasmisch- und Dosiereinrichtung (2) angeschlossen werden. Diese erzeugt das Inspirationsgas mit einer einstellbaren Sauerstoffkonzentration zwischen 21 und 100 Volumenprozent und stellt die benötigte Gasmenge bereit. Der Anfeuchter (3) dient der Erwärmung und Befeuchtung des Inspirationsgases. Der Inspirations- und Expirationsschlauch (4) führt das Atemgas zum/vom entsprechenden Patientenanschlusssystem hin/weg. Das Expirationsventil (5) ist



während der Inspirationsphase geschlossen und wird nur für die Expirationsphase geöffnet. Bleibt das Expirationsventil (5) nicht bis zum Ende der Expiration geöffnet, kommt es zu einem positiven endexpiratorischen Druck, welcher über das PEEP-Ventil (6) eingestellt werden kann. Der Fluss des Expirationsgases wird über einen Flowsensor registriert. Die Gaszusammensetzung wird über einen Sauerstoffsensor überwacht. Das 100 mbar Sicherheitsventil dient dem Schutz der Atemwege des angeschlossenen Patienten vor Überdruck. Zusätzlich sind Drucksensoren im Inspirations- und Expirationszweig vorhanden, die die auftretenden Atemwegsdrücke detektieren. Die Einstellung der Beatmungsparameter und der Atemgaskondition erfolgt über die Bedien- und Anzeigeeinheit. Die Ventile und das Mischsystem werden entsprechend der getroffenen Einstellungen gesteuert

## **2.4 Liquid Ventilation**

### **2.4.1 Historie**

Das Konzept der Flüssigkeitsbeatmung wurde in den 60-er Jahren des letzten Jahrhunderts in den USA entwickelt. Den Hintergrund bildete die Erkenntnis, dass die menschliche Lunge beim heranwachsenden Fötus im Mutterleib mit Flüssigkeit gefüllt ist und dabei keinerlei Schaden davonträgt. Dasselbe sollte folglich auch der Fall sein, wenn in späteren Lebensabschnitten geeignete Flüssigkeit in die Lunge gefüllt und darüber der Gasaustausch realisiert wird. Ein eindrucksvolles Experiment (Bild 2.4.1) lieferten 1966 Clark und Gollan, indem sie eine Maus in einem, mit flüssigem Fluorkohlenwasserstoff gefüllten, Glas untertauchten und beobachten konnten, dass sie mehrere Stunden ohne erkennbare Atemnot überlebte. Die Fluorkohlenwasserstoffe wurden aufgrund ihrer hohen Bindungsfähigkeit von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid für die Flüssigkeitsbeatmung ausgewählt. In den folgenden Jahren wurde die Flüssigkeitsbeatmung für den Einsatz am Menschen vorangetrieben, um vor allem bei Patienten mit ARDS und anderen schweren Lungenerkrankungen neue Therapien zu entwickeln. Vielfältige positive Wirkungen der Perfluorocarbone (PFC), wie man die vollständig fluorierten Derivate der Kohlenwasserstoffe nennt,



konnten während dieses Zeitraumes beobachtet werden. So erleichtert die Flüssigkeitsbeatmung, bei bestehendem Lungenschaden oder Anfällen von ARDS, ein Recruitment (Wiedereröffnung) von zusammengefallenen Alveolen durch die geringe Oberflächenspannung und die selbstständige Verteilung der Flüssigkeit allein aufgrund der Gewichtskraft. Zusätzlich folgt eine Verringerung des benötigten Beatmungsdruckes durch die Vergrößerung der am Gasaustausch teilnehmenden Gesamtfläche. Die Vermeidung von Überhitzung bei Herzoperationen aufgrund der guten Wärmeleitfähigkeit der Perfluorocarbone und die allgemeine anti-inflammatorische Wirkung zählen ebenfalls dazu. Im Jahr 2000 wurde in der Berliner Charité dem ersten erwachsenen Patienten Europas, nach einem schweren Anfall von ARDS, mit der partiellen Flüssigkeitsbeatmung, über fünf Tage hinweg, das Leben gerettet [INT – 2]. 2001 versuchte die Alliance Pharmaceutical Corp. ihr für die Flüssigkeitsbeatmung verwendetes Perfluorooctylbromid (Verkaufsname: Liquivent®) als Medikament bei der amerikanischen Food and Drug Administration bestätigen zu lassen. Die daraufhin durchgeführte klinische Studie hat, im Vergleich zu herkömmlichen Beatmungsformen, keinen nachweisbaren Therapievorteil ausgewiesen, woraufhin die Medikamentenzulassung nicht erteilt wurde [WIK – 3] [INT-1]. Mit dieser in den Fachkreisen umstrittenen Studie in Zusammenarbeit mit den hohen technischen Anforderungen eines Flüssigkeitsbeatmungsgerätes für den humanmedizinischen Einsatz, ist die klinische Relevanz der Flüssigkeitsbeatmung vorerst in den Hintergrund getreten. In Spezialkliniken kommt das Verfahren allerdings erfolgreich bei Frühgeborenen zum Einsatz und weltweit beschäftigen sich nach wie vor Forschungsgruppen mit dem Nachweis der positiven Auswirkungen auf das Lungengewebe und der Weiterentwicklung dieser Beatmungsform. In Kapitel 3 werden dazu kurz vier unterschiedliche Konzepte vorgestellt.



**Bild 2.4.1** Experiment von Gollan und Clark im Jahr 1966 [FRC-05]; Eine Maus wird in einem Perfluorocarbon fixiert. Darüber befindet sich eine Schicht Wasser, in der Fische schwimmen. Eine Vermischung findet aufgrund der unterschiedlichen Dichte und der chemischen Inertheit des Perfluorocarbons nicht statt. Die Maus ventiliert ausschließlich PFC, nimmt den darin gebundenen Sauerstoff auf und gibt Kohlenstoffdioxid an die Flüssigkeit ab.

## 2.4.2 Charakteristika der Perfluorocarbone

Perfluorocarbone sind Kohlenstoff-Fluorverbindungen mit typischerweise 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei auch einzelne Brom, Stickstoff oder Sauerstoffatome gebunden sein können. Diese chemischen Verbindungen sind klar, wasserunlöslich und farb- sowie geruchslos. Sie gelten als chemisch und thermisch inert, werden laut medizinischem Wissenstand nicht im menschlichen Körper metabolisiert und gelten bei hohen Reinheitsgraden ( $> 99\%$ ) als nicht toxisch. Die spezifischen Eigenschaften der verschiedenen Perfluorocarbone werden durch die Molekülgröße, die Substitution der Fluoratome durch andere Halogene, mögliche Seitenketten und die räumliche Struktur der Verbindungen bestimmt. Allen Perfluorocarbonverbindungen sind die hohe Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie die geringe Oberflächenspannung im Vergleich mit Wasser zu Eigen. Der Spreitungskoeffizient ist stets positiv, so dass sie sich auf Substratoberflächen spontan ausbreiten, bis sie monolagig verteilt sind, oder die Gefäßwände erreicht werden. Die Eliminierung der PFCs erfolgt aufgrund des alveolären Dampfdruckes zu 99 % durch Evaporation über die Lunge und zu 1 %

durch Transpiration über die Haut bzw. Ausscheidung über den Harn. Tabelle 2.4.2 zeigt dazu die wesentlichen Stoffeigenschaften ausgewählter Perfluorocarbone im Vergleich zu anderen Medien. Viele medizinisch relevante Wirkungen der Perfluorocarbone auf den Organismus von Säugetieren wurden in klinischen Studien und Tierversuchen erfasst. Dazu sollen im Folgenden einige Beispiele aufgeführt werden.

Die hohe Dichte und die guten Spreitungseigenschaften der für die Flüssigkeitsbeatmung relevanten PFCs führen zu einer vorwiegenden Befüllung der dorsobasalen Lungenbereiche. Bei der respiratorischen Insuffizienz sind besonders diese Bereiche oft atelektatisch. Damit wird eine Rekrutierung betroffener Alveolen und folglich eine Erhöhung der funktionalen Residualkapazität erreicht. Dieser Vorgang wird allgemein Recruitment und im Zusammenhang mit der Verwendung von PFCs auch „liquid PEEP“ genannt [SHA–92] [SEK–94]. Die verminderte respiratorische Compliance geschädigter Lungenbereiche kann dadurch ebenfalls signifikant verbessert werden [HIR–95]. Gleichzeitig erfolgt eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses und damit eine Verbesserung des Perfusions-Ventilationsverhältnisses [OVE–96].

Andere Untersuchungen belegten eine Reduktion der Entzündungsreaktion unter Verwendung von PFCs [MER–02]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand besitzen die Perfluorocarbone zudem eine direkte anti-inflammatorische Wirkung, die sich in einer geringeren alveolären Infiltration durch neutrophile Granulozyten (spezielle Form der Leukozyten) [YOU–97] und deren verminderten chemotaktischen Aktivität äußert [ROS–96]. Zusätzlich kann angenommen werden, dass Entzündungsmediatoren aus alveolären Strukturen ausgewaschen werden und sich aufgrund mangelnder Mischbarkeit und hoher Dichte der Perfluorocarbone auf deren Oberfläche absetzen [GAU–96].

Allerdings finden sich in der Literatur auch potentiell gefährdende Effekte, deren tatsächliche Auswirkungen jedoch bisher nicht ausreichend durch Langzeitstudien belegt werden konnten. Dazu zählt das Eindringen von pulmonal appliziertem PFC in den Intravasalraum (Innenraum der Blutgefäße), was einerseits zur Speicherung in spezialisiertem Bindegewebe führen kann, andererseits eine erhöhte Durchlässigkeit der Blutgefäßwände für Proteine und Blutplasma bewirkt, woraus, nach gefährlicher Blutverdickung, das Kapillarlecksyndrom folgen kann.

Eine weitere Gefahr besteht im Übergang von PFC in den Pleuraspalt, wodurch die Lungenankopplung an die Atemmuskulatur verschlechtert wird und in fortgeschrittenem Stadium das Risiko eines geschlossenen Pneumothorax steigt [OVE–96]. Die Auswirkungen auf die Surfactantschicht der Alveolen werden sehr widersprüchlich dargestellt. Einige Experimente haben die Verringerung des Surfactantpools gezeigt [TÜT–95], andere konnten hingegen eine deutliche Zunahme der Surfactantsynthese unter Verwendung von PFCs nachweisen [TRE–96].

**Tabelle 2.4.2 Übersicht der Eigenschaften ausgewählter PFCs und Vergleichsstoffe; die Angaben beziehen sich auf Stofftemperaturen von 25 °C, wenn nicht anders ausgewiesen.**

	Perflubron	FC770	Perfluorodecalin	Wasser	Blut	Luft
chem. Formel	$C_8F_{17}Br$	$C_8F_{16}O$	$C_{10}F_{18}$	$H_2O$		
Dichte (g/cm <sup>3</sup> )	1,93	1,78	1,91	0,997	1,05	0,0018
Siedepunkt (°C)	143	95	142	100	≈100	-194
Viskosität (mPa·s)	2,12	1,36	5,1	0,891	4 - 25	0,0171
O <sub>2</sub> -Löslichkeit (ml Gas in 100ml Liquid)	53	50	49	3	20	
CO <sub>2</sub> -Löslichkeit (ml Gas in 100ml Liquid)	210	198	140	57	58	
Brechungsindex	1,3	1,27	1,31	1,33	1,35	1
Sättigungsdampfdruck bei 37°C (mmHg)	11	85	14	20		
Oberflächenspannung (mN/m)	18	15	15	70	45	

Entsprechend der spezifischen Partialdrücke, werden Gase von den Perfluorocarbonen in gelöster Form transportiert. Dabei ist der Gasaustausch durch die alveolokapilläre Membran in das Interstitium zu den pulmonalen Blutgefäßen nicht so effektiv, wie bei gasförmigen Transportmedien. Dasselbe gilt für den entgegengesetzten Weg des Kohlenstoffdioxides aus dem Blut in das Atemmedium. Begründet wird dies vor allem mit den geringeren Diffusionskoeffizienten in flüssigen Medien, was, über einen längeren Zeitraum, zu

einer Verringerung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und einer Erhöhung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes führen würde. Reichert sich zu viel Kohlendioxid im Blut an, führt das zur lebensbedrohlichen Hyperkapnie. Die gute Löslichkeit von Sauerstoff und Kohlendioxid, in Verbindung mit geeigneten Ventilationsparametern, ermöglicht dennoch die Verwendung von Perfluorocarbonen als Ventilationsmedium.

### **2.4.3 Ventilationsparameter der Flüssigbeatmung**

Im Folgenden sollen geeignete Ventilationsparameter für die vollständige Flüssigkeitsbeatmung erläutert werden. Die Tidalvolumina, die respiratorische Gesamtkapazität, die pulmonalen Drücke und die Atemfrequenz unterscheiden sich aufgrund der Physiologie der verschiedenen Versuchstiere erheblich. Da es sich um biologische Parameter handelt, variieren diese in gewissen Bereichen entsprechend der individuellen Physiologie auch innerhalb einer Versuchstier rasse. Während die drei erstgenannten Parameter hauptsächlich von der Anatomie abhängig sind, wird die Atemfrequenz maßgeblich durch den Stoffwechselumsatz und die Aktivität beeinflusst. So haben z. B. Mäuse einen erheblich höheren Stoffwechsel als Kaninchen, so dass ihre Atemfrequenz in Ruhe mit 120 Atemzügen pro Minute etwa doppelt so hoch ist, wie die von Kaninchen. In der Literatur finden sich Standardparameter für die konventionelle Beatmung jeder Tier rasse, die durch langjährige Erfahrungen mit Tierversuchen ausreichend verifiziert sind. Für die Flüssigkeitsbeatmung gilt dies nicht uneingeschränkt. Die Beatmungsdrücke und die ventilierten Volumina werden weitestgehend aus der konventionellen Beatmung, für jede Rasse angepasst, übernommen. Die Beatmungsfrequenz hingegen wird unabhängig von der Versuchstier rasse eingestellt. Dabei hat sich ein Bereich zwischen 4 und 7 Atemzügen pro Minute als optimal für den notwendigen Gasaustausch herausgestellt [MAT–03]. Dieser Bereich liegt für alle Tierarten weit unterhalb der physiologischen Atemfrequenzen. Begründet wird diese stark reduzierte Atemfrequenz mit zwei limitierenden Faktoren für den Gasaustausch: Fluss und Diffusion [KOE–88]. So entsteht eine erheblich höhere Diffusionsbarriere beim Übergang der gelösten Gase in und von der alveolokapillären Membran, bei

Verwendung von flüssigen Gastransportmedien, was besonders bei der Entfernung von Kohlendioxid entscheidend ist. Zusätzlich dauert es länger, bis die Verteilung der Flüssigkeit in den Lungengenerationen erfolgt ist. Die Erhaltung der physiologischen Blutgaszusammensetzung kann dennoch, aufgrund der chemischen Eigenschaften der PFCs, in diesem Atemfrequenzbereich gewährleistet werden, wobei beachtet werden muss, dass aussagekräftige Langzeitstudien dazu bisher fehlen. In Anlehnung an die Literaturangaben wird die Beatmungsfrequenz für die Flüssigkeitsbeatmungsversuche mit 5 Atemzügen pro Minute angesetzt.

#### 2.4.4 PLV und TLV

Die partielle Flüssigkeitsbeatmung (PLV – **p**artial **l**iquid **v**entilation) und die vollständige Flüssigkeitsbeatmung (TLV – **t**otal/**t**idal **l**iquid **v**entilation) bilden die zwei wichtigen Formen der Flüssigkeitsbeatmung. Die partielle Flüssigkeitsbeatmung beruht auf dem Austausch des Volumens der funktionellen Residualkapazität mit PFC. Die eigentliche Atmung findet mit einem Standardbeatmungsgerät und einem gasgefüllten Schlauchsystem statt. Ebenso werden Beatmungsparameter der konventionellen Gasbeatmung gewählt. Das Perfluorocarbon hat, aufgrund seiner geringen Oberflächenspannung, vorwiegend die Aufgabe die Lunge offen zu halten, um eine größtmögliche Gasaustauschfläche zu gewährleisten. Da der Patient einen Teil des PFC bei dieser Beatmungsform abatmet, muss der Verlust, welcher in der Literatur bei einem erwachsenen Mann mit 50 – 60 ml pro Stunde ausgewiesen ist [INT–2], kontinuierlich ausgeglichen werden. Die richtige Einstellung der Beatmungsparameter und die Auswirkungen dieser kombinierten Beatmungsform auf die Lungendynamik sind weitestgehend unbekannt, so dass sich bis heute kein standardisierter Ablauf etabliert hat.

Die vollständige Flüssigkeitsbeatmung ist hingegen technisch wesentlich anspruchsvoller zu realisieren. Hierzu gehören ein flüssigkeitsgefülltes Schlauchsystem, Pumpeinheiten, Oxygenator und Ventile, die das Applizieren von Flüssigkeitsvolumina ermöglichen. Das PFC übernimmt den gesamten

Gastransport in und aus der Lunge. Die richtige Wahl der Beatmungsparameter, das An- und Abkoppeln des zu Beatmenden, die ausreichende Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Entfernung und die technische Umsetzung sind Problemstellungen, denen sich verschiedene Forschungsgruppen und auch diese Diplomarbeit widmen.

## 2.5 Bildgebungsverfahren

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Entwicklung eines Beatmungsgerätes für die vollständige Flüssigkeitsbeatmung, dennoch sollen in diesem Kapitel die Grundlagen des Bildgebungsverfahrens optische Kohärenztomografie (OCT) erläutert werden, da die Informationen aus den dreidimensionalen OCT-Bildern und den kombinierten intravitalmikroskopischen Aufnahmen im Kapitel 5 direkt als Bewertungskriterium für die beatmungsinduzierte Flüssigkeitsfüllung der Lunge herangezogen werden.

### 2.5.1 Interferenz und Kohärenz

Interferenz in allgemeiner Definition beschreibt die Überlagerung gleichfrequenter Wellen mit konstanter Phasenbeziehung an einem Ort. Dabei gilt das Superpositionsprinzip für die Wellenausbreitung in homogenen Medien, welches besagt, dass sich die Gesamtamplitude der resultierenden Welle aus der Addition der Einzelamplituden aller beteiligten Teilwellen am jeweiligen Ort ergibt.

Die Intensität, also das Quadrat der Gesamtamplitude, zweier überlagerter, gleichfrequenter, ebener Wellen mit gleicher Ausbreitungsrichtung, aber unterschiedlichem Phasenwinkel  $\varphi$ , berechnet sich mit:

$$I_{\text{ges}} = I_1 + I_2 + 2 \cdot \sqrt{I_1 I_2} \cdot \cos(\Delta\varphi) \quad (\text{Gl. 1})$$

Bildet die Phasendifferenz der sich überlagernden Wellen ganzzahlige Vielfache von  $2\pi$ , so tritt maximale konstruktive Interferenz auf.

$$\Delta\varphi = \varphi_2 - \varphi_1 = 2\pi n \quad \text{mit } n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \quad (\text{Gl. 2})$$

Sind beide Wellen jedoch genau gegenphasig, tritt maximal destruktive Interferenz auf.

$$\Delta\varphi = \varphi_2 - \varphi_1 = (2n - 1)\pi \quad \text{mit } n = 0, \pm 1, \pm 2 \quad (\text{Gl. 3})$$

Zu beachten ist, dass Interferenz nur dann auftritt, wenn die überlagerten Wellen kohärent zueinander sind, d. h. wenn ihre Phasenbeziehung nicht von der Zeit abhängt [STÖ–5]. Der Zeitabschnitt, während der die Phasenbeziehung fest definiert ist, wird als Kohärenzzeit  $\tau_0$  und der, während dessen, zurückgelegte Weg der Wellen als Kohärenzlänge  $l$  bezeichnet [PED–05].

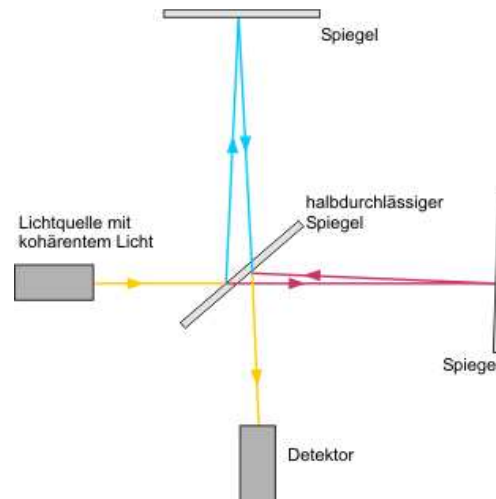
$$l = c \cdot \tau_0 \quad \text{mit } c - \text{Lichtgeschwindigkeit} \quad (\text{Gl. 4})$$

Die Kohärenzlänge ist somit der maximale Gangunterschied zweier Teilwellen, bis zu dem Interferenz auftreten kann. Die optische Kohärenztomografie nutzt kurzkohärente elektromagnetische Strahlung, mit einer zeitlich beschränkten Kohärenz bzw. einer entsprechend kurzen longitudinalen Kohärenzlänge, da diese bestimmend für das axiale Auflösungsvermögen des OCT-Systems ist.

## 2.5.2 Optische Interferometrie

Die optische Interferometrie ist ein Messprinzip, welches Interferenzerscheinungen aufgrund von Laufzeitunterschieden der elektromagnetischen Strahlung zur Gewinnung von Informationen über ein Messobjekt nutzt. Dazu wird ein Strahlbündel in zwei oder mehr kohärente Teilstrahlen aufgespaltet, deren spätere Überlagerung die Interferenzeffekte hervorruft [TIZ–05] [OPT–05]. Die Aufspaltung des Primärstrahls erfolgt im Falle der OCT durch Amplitudenteilung an einem teildurchlässigen Spiegel in einem Michelson-Interferometer.





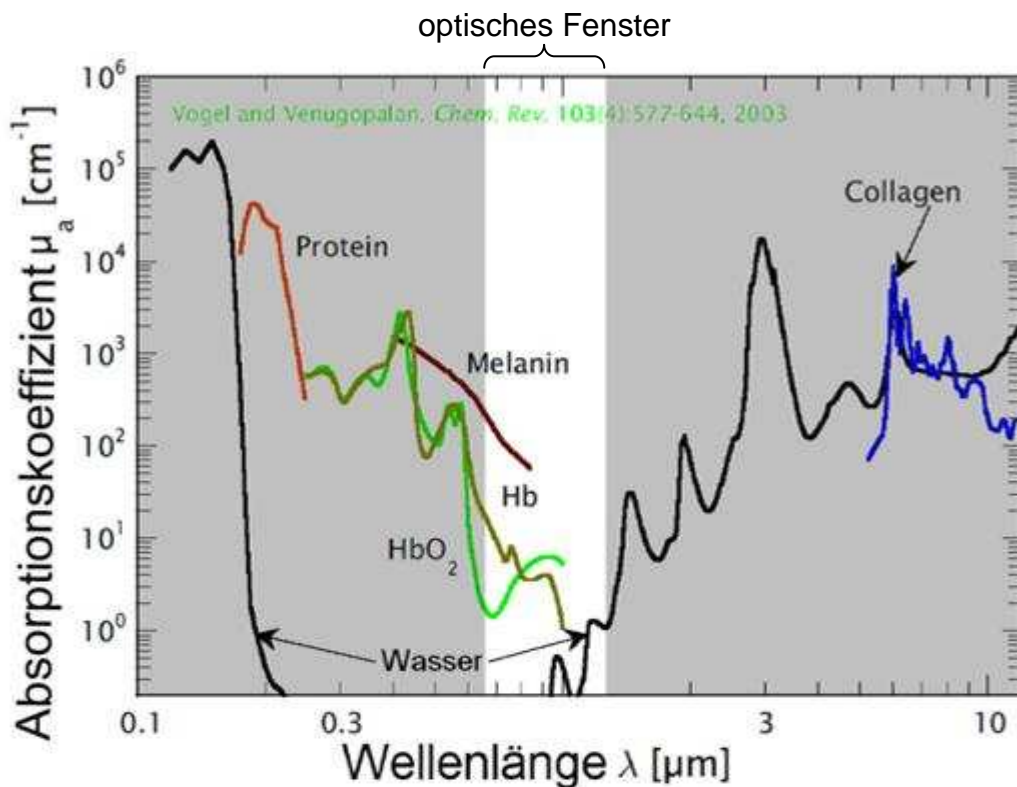
**Bild 2.5.2 Schematischer Aufbau des Michelson-Interferometers [WIK-4].** Das Licht der Lichtquelle wird im teildurchlässigen Spiegel in zwei Teilstrahlen aufgespalten. Nach der Reflexion an den Spiegeln werden beide Teilstrahlen im teildurchlässigen Spiegel zusammengeführt und interferieren dabei. Das Interferenzspektrum kann mit dem Detektor aufgenommen werden.

Das Strahlbündel der Lichtquelle trifft auf den teildurchlässigen Spiegel. Ein Teil passiert, der andere wird reflektiert. Bei einem Strahlteiler mit dem Teilungsverhältnis 50 : 50 haben beide Teilstrahlen eine gleich große Amplitude. Nach der Reflexion an den Spiegeln, treffen sie erneut auf den Strahlteiler, werden überlagert und interferieren miteinander. Durch Verschiebung von einem der beiden Spiegel besteht die Möglichkeit, den Gangunterschied der Teilstrahlen kontinuierlich zu verändern, wodurch das Interferenzspektrum moduliert wird. Die Frequenz dieser Modulation ist proportional zur Phasendifferenz. Dadurch kann der Weglängenunterschied durch Auswertung des Interferenzspektrums errechnet werden.

### 2.5.3 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie ist ein berührungsloses, optisches Bildgebungsverfahren, zur Untersuchungen von Oberflächen und darunter liegenden Strukturen streuender Medien [HUA-91] [HAE-98]. Mit dieser Technik können hochaufgelöste Bilder von optisch inhomogenen, biologischen Geweben gewonnen werden. Diese Untersuchungsmethode ist nichtinvasiv und ohne bekannte Nebenwirkungen. Die heutigen Anwendungen sind vor allem in der Dermatologie und Ophthalmologie angesiedelt.

Biologisches Gewebe zeigt aufgrund seiner Zusammensetzung ein wellenlängenabhängiges Absorptionsverhalten für elektromagnetische Strahlung. Im Wellenlängenbereich  $\lambda$  von 630 – 1300 nm weist es eine erhöhte Durchlässigkeit auf (optisches Fenster). Aufgrund der hohen Eindringtiefe in biologisches Gewebe wird nahinfrarote (NIR) Strahlung im Wellenlängenbereich von 800 bis 1300 nm verwendet.

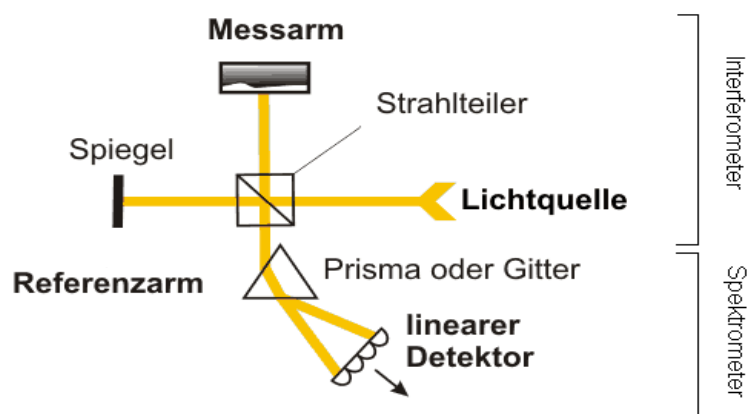


**Bild 2.5.3.1 Wellenlängenabhängiges Absorptionsverhalten ausgewählter biologischer Substanzen die das Eindringvermögen von Strahlung in humane Haut wesentlich bestimmen.**

Die Tiefeninformation entsteht durch die Verwendung eines Interferometers und der Auswertung des damit erhaltenen Interferenzsignals. Trifft die Strahlung auf das Gewebe, kommt es zu verschiedenen Wechselwirkungsprozessen. Teile der Strahlung werden direkt an der Oberfläche reflektiert, in tieferen Strukturen gestreut oder absorbiert. Die Streuung wird durch die unterschiedlichen Brechungsindizes der Gewebekomponenten hervorgerufen. Die Intensität und die Winkelverteilung der Streustrahlung werden vor allem durch die Größe und Form der Streuzentren beeinflusst. Der Oberflächenreflex und die reflektierten sowie zurückgestreuten Anteile aus tieferen Schichten bilden das Probenlicht, welches mit dem Referenzlicht zur Interferenz gebracht wird.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde für die Darstellung der subpleuralen Alveolen ein Fourierdomain OCT-System eingesetzt.

Die Fourierdomänen OCT benutzt ein Spektrometer, in dem das Interferenzsignal spektral zerlegt und auf einem Photosensor abgebildet wird. Entlang der Rückstreuachse ist die Streuamplitude  $a(z)$  mit der Weglänge  $z$  entsprechend der axialen Eindringtiefe im Gewebe verschlüsselt. Mittels Fouriertransformation werden diese Tiefeninformationen aus dem gemessenen Interferenzsignal ermittelt. Das Signal besteht dabei aus einer Summe von Kosinusthermen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude, wobei die Amplitude proportional zur Streuamplitude ist und die Frequenz die Streuzentrentiefe widerspiegelt. Mit dieser Technik kann, ohne mechanische Verschiebung der Referenzarmlänge, der gesamte Tiefenbereich gleichzeitig erfasst werden wodurch sich die Aufnahmegeschwindigkeit erhöht. Nachteilig ist jedoch die große Anzahl der benötigten Detektorelemente, da diese entscheidend für das spektrale Auflösungsvermögen und damit für die Scantiefe ist. Die ermittelten Amplituden entlang einer Achse bilden den sogenannten A-Scan (Amplitudenscan). Sie werden entsprechend ihrer Intensität mit 256 Grauwerten codiert. Die laterale Aneinanderreihung mehrerer A-Scans ergibt den B-Scan, d. h., entsprechend der Nomenklatur aus der Ultraschalltechnik, ein zweidimensionales Schnittbild. Die Aufnahme mehrerer benachbarter B-Scans ergibt folglich die dreidimensionale Streubilddarstellung der Probe.



**Bild 2.5.3.2** Schematische Darstellung der Fourierdomänen OCT [WIK-2]. Das Licht der Lichtquelle wird im Strahlteiler in zwei Teilstrahlenbündel aufgespalten. Die Amplitude beider Teilstrahlen ist gleich groß, wenn das Teilungsverhältnis 50:50 ist. Nach Reflexion am Spiegel im Referenzarm und Rückstreuung in der Probe im Messarm werden beide Teilstrahlen wieder überlagert und interferieren. Das Interferenzspektrum wird an einem Gitter oder Prisma aufgespalten und mittels linearem Detektor erfasst.

Das verwendete FDOCT-System besitzt eine Zentralwellenlänge von 840 nm, einer spektralen Breite (FWHM - full width at half maximum) von 50 nm und eine A-Scanrate von 12 kHz. Die Lichtquelle (SLD), das Spektrometer und die Elektronik befinden sich in einem Gehäuse. Die Steuerbefehle für die Aufnahme und Darstellung von OCT-Bildern erfolgt über einen PC mit entsprechender Software. Der im Bild 2.5.3.3 eingerahmte Bereich stellt den eigentlichen Messkopf mit den entsprechenden Komponenten dar. Die zur Intravitalmikroskopie (IVM) benötigte Optik, welche eine 4-fach vergrößerte Darstellung ermöglicht, ist über einen dichroitischen Spiegel, der sich im Strahlengang der OCT-Optik befindet, angekoppelt. Die IVM-Bilder entstehen durch Verwendung einer USB CMOS-Farbkamera und entsprechende Beleuchtung der Probe mit Weißlicht.

Bild 2.5.3.3 zeigt das technische Setup, welches für die Validierung des Beatmungsgerätes verwendet wurde.

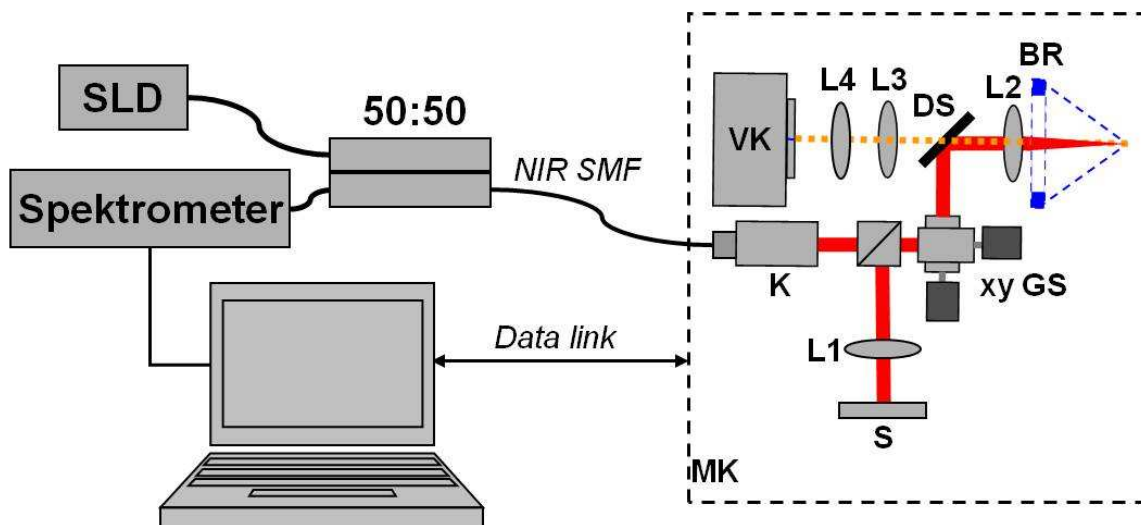


Bild 2.5.3.3 Aufbau des Bildgebungssystems mit OCT- und IVM-Strahlengang, L1-4 Linsen, SLD Superlumineszenzdiode, VK Videokamera, K Kollimator, S Referenzspiegel, DS dichroitischer Spiegel, xy GS Galvanometerscanner in x- und y-Richtung, SMF SingleModeFaser, MK Messkopf, BR Beleuchtungsring, SMF Single Mode Faser

### 3. Flüssigkeitsbeatmung in der Literatur

Dieses Kapitel gibt einen kurzen Überblick über drei ausgewählte Flüssigkeitsbeatmungsverfahren aus der aktuellen Literatur, deren Eigenschaften Einfluss auf die Konzipierung des zu entwickelnden Beatmungsgerätes genommen haben.

Die im Folgenden vorgestellten Beispiele wurden für unterschiedliche Versuchstiere und Versuchsziele entwickelt. Daher waren hauptsächlich die technische Umsetzung und die generell verwendeten Komponenten Ziel der Recherchearbeit.

Setup 1: hydrostatisches, druckkontrolliertes und zeitgesteuertes System

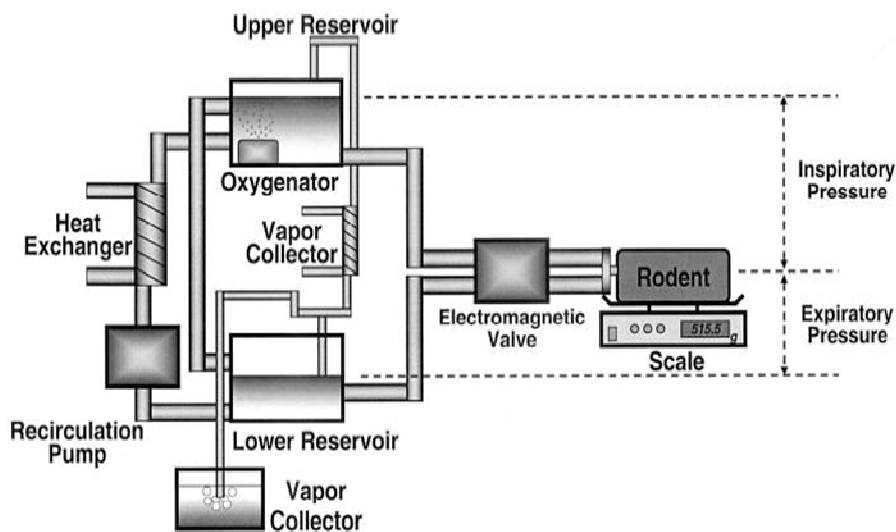


Bild 3.1 Erstes Setup eines druckkontrollierten, zeitgesteuerten Flüssigkeitsbeatmungssystems [MAT-03]. Durch Höhenverstellung der Reservoirs (Upper und Lower Reservoir) werden die Beatmungsdrücke eingestellt. Das Magnetventil (Electromagnetic Valve) steuert die Flussrichtung. Eine Peristaltikpumpe (Recirculation Pump) pumpt Perfluorocarbon aus dem unteren Reservoir (Lower reservoir) durch einen Wärmetauscher (Heat Exchanger) zurück in das obere Reservoir (Upper Reservoir), wo die Oxygenierung stattfindet. Verdampftes Perfluorocarbon wird in einem Kondensator (Vapor Collector) zurückgewonnen.

Bild 3.1 zeigt den schematischen Aufbau, der aus zwei höhenverstellbaren Reservoirs (Upper und Lower Reservoir), einem Warmwasserwärmetauscher (Heat Exchanger), einer Peristaltikpumpe (Recirculation Pump), einer Oxygenator- und Kondensatoreinheit (Vapor Collector), sowie dem Schlauchsystem und einem

Magnetventil (Electromagnetic Valve) besteht. Als Atemmedium wurde Perflubron verwendet. Die Peristaltikpumpe pumpt kontinuierlich das Perflubron aus dem unteren Reservoir durch den Warmwasserwärmetauscher in das obere Reservoir. Die Sauerstoffanreicherung erfolgt im oberen Reservoir durch einen Blasenoxxygenator mit einem Sauerstoffdurchfluss von 5 Litern pro Minute. Über einen Überlauf fließt das PFC zurück in das untere Reservoir, dabei wird verdunstetes PFC über einen Kondensator zurückgewonnen. Durch den Überlauf wird der Füllstandspegel in beiden Reservoirs konstant gehalten. Die Inspiration und Expiration wird über ein elektromagnetisches Ventil realisiert, welches durch einen einstellbaren Zeitgeber gesteuert wird. Beim Öffnen des inspiratorischen Zweiges fließt das Perflubron aufgrund der Schwerkraft in die Lunge hinein. Der Inspirationsdruck wird direkt durch die Höhe des oberen Reservoirs bestimmt. Der Inspirationszweig wird geschlossen und der Expirationszweig geöffnet. Das Perflubron fließt aus der Lunge in das untere Reservoir. Der Expiratorische Druck kann über die Höhe dieses Reservoirs bestimmt werden. Das ventilierte Volumen wird über den Füllstand in beiden Reservoirs und die Waage kontrolliert. Mit diesem Aufbau wurde der Einfluss der Beatmungsparameter auf den Gasaustausch und die Hämodynamik bei Ratten untersucht. Der Inspirationsdruck wurde konstant auf 35 mmHg und der Expirationsdruck auf konstante -10 mmHg eingestellt. Es wurden vier Gruppen mit jeweils zehn Versuchstieren gebildet. Die veränderbaren Parameter waren Inspirations-Expirations-Verhältnis (1:2; 1:2,5; 1:3; 1:4) und die Beatmungsfrequenz (2,8; 4,3; 5,7; 6,8; 8,6; 11,3 und 17,1 Atemzüge pro Minute (bpm)). In jeder Gruppe wurden die Beatmungsfrequenzen alle 20 Minuten gewechselt und eine Blutgasanalyse durchgeführt. Die hieraus gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass ein Inspirations-Expirations-Verhältnis von 1:2,5 und eine Beatmungsfrequenz von 6,8 bpm optimal für die vollständige Flüssigkeitsbeatmung von Ratten sind.

## Setup 2: volumenkontrolliertes, zeitgesteuertes System

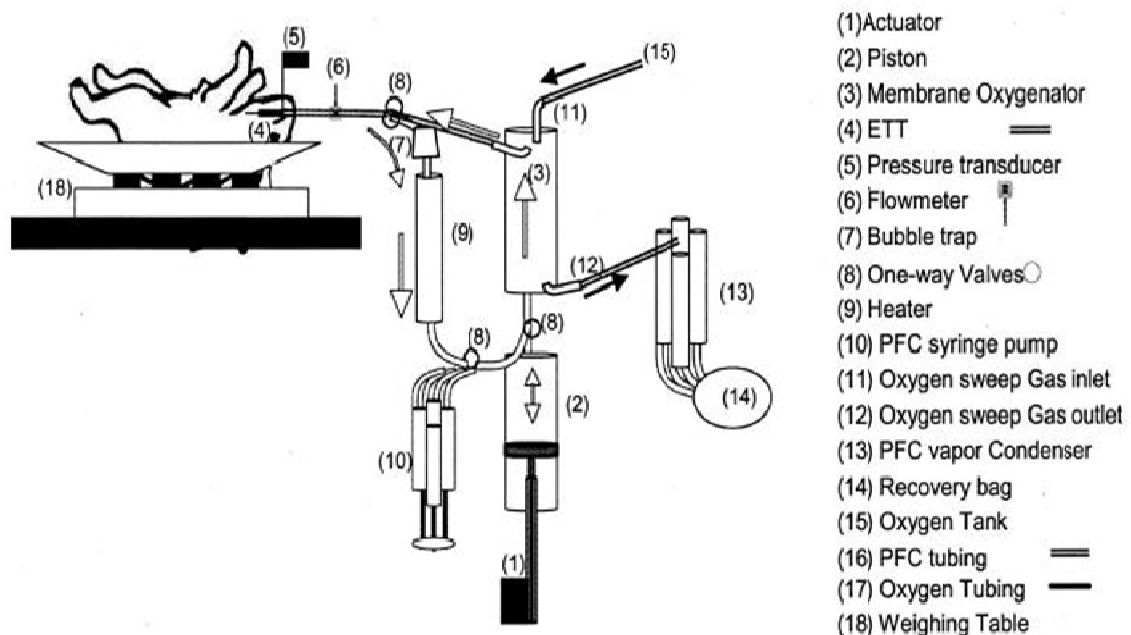


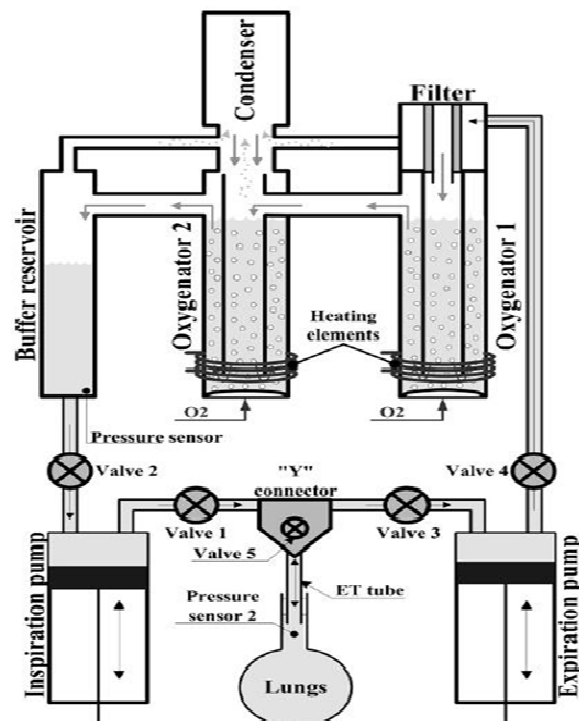
Bild 3.2 Zweites Setup für ein volumenkontrolliertes und zeitgesteuertes System [TRE-04]. Die Ventilation erfolgt durch einen Kolben (Piston (2)) der durch einen Linearmotor (Actuator (1)) bewegt wird. Die Flussrichtung wird dabei durch Einwegeventile (One-way Valves (8)) gesteuert. Der Druck wird am endotrachealen Tubus (ETT (4)) gemessen. Zur Kontrolle des ventilierten Volumens wird eine Präzisionswaage (Weighing Table (18)) verwendet. Die Oxygenierung erfolgt im Inspirationszweig mittels des ,von dieser Arbeitsgruppe entwickelten, Hohlfaser-Membranoxygenators (Membrane Oxygenator (3)). Dazu wird Sauerstoff aus einem externen Tank im Gegenstromverfahren durch den Oxygenator geführt. Die Erwärmung (Heater (9)) des PFC wird im Expirationszweig durchgeführt. Perfluorocarbondampf wird in einem Kondensator (PFC vapor Condenser (13)) verflüssigt und in einem Auffangbehälter (Recovery bag (14)) gesammelt. Der Verlust an PFC im Gesamtkreislauf wird über eine Spritzenpumpe (PFC syringe pump (10)) ausgeglichen.

In diesem Aufbau sorgt eine gesteuerte Kolbenpumpe (Piston) für die Beatmung. Der Antrieb des Kolbens erfolgt durch einen Linearmotor (Actuator). Das PFC wird durch den Oxygenator (Membrane Oxygenator) direkt über den endotrachealen Tubus (ETT) in die Lunge des Versuchstieres gepumpt. Während der Expiration wird das Volumen aktiv abgesaugt und durch eine Blasenfalle (Bubble Trap) und einen Wärmetauscher (Heater) zurück in den Zylinder geführt. Die Oxygenierung erfolgt im Gegenstromverfahren mit 100 % O<sub>2</sub> und einer Durchflussrate von 5 Litern pro Minute im Membranoxygenator. Der dabei austretende PFC-Dampf wird über einen Kondensator (PFC vapor Condenser) verflüssigt und in einem Auffangbehälter (Recovery bag) gesammelt. Dieser Verlust von PFC wird durch entsprechende Zugabe über eine Spritzenpumpe (PFC syringe pump) im Expirationszweig ausgeglichen. Das applizierte Tidalvolumen und die endexpiratorischen sowie endinspiratorischen Volumina werden über eine

Präzisionswaage (Weighing Table) ermittelt. Die Steuerung der Flussrichtung erfolgt passiv durch entsprechende Einwegeventile. Als Atemmedium wird FC 77 verwendet.

Dieser Aufbau wurde für die Untersuchung eines neuen Hohlfaser-Membranoxygenators, bei der vollständigen Flüssigkeitsbeatmung von Kaninchen, eingesetzt. Die Beatmung bei dieser in vivo Studie wurde über drei Stunden mit einem Tidalvolumen von 17,5-20 ml/kg, einer Atemfrequenz von 5 bpm und einem Inspirations-Expirationsverhältnis von 1:2 durchgeführt. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Versuchstiere tracheotomiert und anschließend konventionell volumenkontrolliert beatmet. Anschließend erfolgte die manuelle Applikation von 20 ml/kg voroxygeniertes FC 77 in die Lunge. Nach dem Anschluss an das Flüssigkeitsbeatmungsgerät wurde die Beatmung mit der Inspiration gestartet. Die Einstellung der beschriebenen Ventilationsparameter erfolgte ausschließlich durch die Bewegung des Linearmotors. Die genaue Motorenansteuerung wird in dieser Veröffentlichung nicht beschrieben.

### Setup 3: volumenkontrolliertes, zeitgesteuertes System



**Bild 3.3** Drittes Setup für ein volumenkontrolliertes und zeitgesteuertes System [ROB-07]. Die Pfeile kennzeichnen die Flussrichtung des PFC. Der Inspirationskreis besteht aus der Inspirationspumpe (Inspiration pump) und den Ventilen 1 (Valve 1) und 2 (Valve 2). Der Expirationskreis besteht aus der Expirationpumpe (Expiration pump) und den Ventilen 3 (Valve 3) und 4 (Valve 4). Im Y-Stück ("Y"-Connector) ist ein manuelles Ventil (Valve 5) vorhanden, wodurch der Gesamtkreislauf vom Patienten getrennt werden kann. Die Pumpen werden autark voneinander gesteuert.



Dieser Aufbau unterscheidet sich von den anderen beschriebenen Setups durch die Verwendung von zwei unabhängig ansteuerbaren Kolbenpumpen (Inspiration pump und Expiration pump) für die Inspiration und Expiration. Damit können Korrekturen der applizierten und abgesaugten Volumina individuell umgesetzt werden und die Dynamik des Beatmungszyklus wird erhöht. Darüber hinaus kann direkt die Menge an PFC, die als Residualkapazität nach der Expiration in der Lunge verbleibt, geregelt werden. Weiterhin sind zwei Oxygenatoren, zwei Wärmetauscher (heating elements), ein Reservoir (Buffer reservoir) und ein Kondensator (Condenser) im Kreislauf eingebunden. Die Ventile 1 - 4 steuern die Flussrichtung und werden zeitgesteuert geschaltet. Für die Messung des pulmonalen Druckes wird ein Drucksensor am endotrachealen Tubus verwendet, wobei die Messung jeweils in der endinspiratorischen und endexpiratorischen Pausenzeit erfolgt, indem die Ventile 1 und 3 geschlossen sind. Das Ventil 5 kann manuell betätigt werden, um die Lunge abzukoppeln ohne dabei den Arbeitszyklus unterbrechen zu müssen. Die Kontrolle des ventilierten Volumens erfolgt einerseits über eine Füllstandsanzeige am Reservoir, andererseits wird das verschobene Volumen in den Kolbenpumpen mittels Potentiometer erfasst. Entsprechend der eingestellten Parameter werden daraus die Ventilöffnungszeiten und die Motorensteuerbefehle berechnet. Der Controller für dieses Beatmungsgerät ermöglicht drei Moden. Während des Präparationsmodus ist das Ventil 5 geschlossen. Die Expirationspumpe fördert kontinuierlich das PFC aus dem Reservoir durch die Oxygenatoren, um eine ausreichende Sauerstoffsättigung zu erlangen. Die Inspirationspumpe wird nicht verwendet. Der zweite Modus dient dem Befüllen der Lunge mit PFC. Die Inspirationspumpe drückt ein eingestelltes Volumen an voroxygeniertem PFC in die Lunge, während die Expirationspumpe still steht. Der dritte Modus dient der Flüssigkeitsbeatmung, indem beide Pumpen und die Ventile entsprechend gesteuert werden. Die Untersuchungen wurden an Lämmern durchgeführt. Das Ziel dieser Arbeitsgruppe war die Entwicklung eines lernenden Steueralgorithmus der es ermöglicht, eine genaue Volumenkontrolle bei der Beatmung sicherzustellen. Zur Vermeidung eines Lungenkollaps oder der Schädigung des Lungengewebes wird eine Druckober- und Druckuntergrenze definiert, bei deren Erreichen die Kolbenbewegungen der Inspirations- bzw. Expirationspumpe

gestoppt werden. Die dabei auftretende Differenz des ventilierten Volumens wird im nächsten Atemzyklus ausgeglichen. Dazu wird vor jedem Atemzyklus ein inspiratorisches und expiratorisches Profil errechnet. In Abhängigkeit von den eingestellten Beatmungsparametern, der Füllstandsanzeige im Reservoir und den Pumpen, der Korrektur der verbleibenden Residualkapazität, der Ventilationszeiten und der gewählten Druckgrenzen wird ein jeweiliges Bewegungsmuster für die Inspirations- und Expirationspumpe erstellt. Diese Berechnung erfolgt erneut nach jedem einzelnen Atemzyklus. Dadurch können Schwankungen im Volumenfluss über die Zeit ausgeglichen und ein konstantes Atemminutenvolumen garantiert werden.

Die beschriebenen Beatmungsgeräte sind speziell an die Anforderungen der jeweiligen Versuchstierzielgruppe angepasst. Sie unterscheiden sich deutlich in der Komplexität bei der Durchführung der vollständigen Flüssigkeitsbeatmung. Ebenso variiert der Freiheitsgrad an einstellbaren Parametern. Das vorgestellte Setup drei bietet den innovativsten Ansatz durch die Verwendung von zwei individuell steuerbaren Kolbenpumpen und die Einstellung verschiedener Beatmungsparameter. Gleichzeitig steigt die technische Komplexität entsprechend an. Keines der recherchierten Geräte bietet die Möglichkeit druck- und volumenkontrollierte Beatmung mit einem Gerät zu realisieren. Aufgrund der gewählten Komponenten erlaubt es keines der Beatmungsgeräte unterschiedlich große Versuchstiere zu ventilieren. Darüber hinaus besteht bei keinem Gerät die Möglichkeit konventionelle und/oder vollständige Flüssigkeitsbeatmung durchzuführen.

Da die Untersuchungen der subpleuralen Alveolen in der Arbeitsgruppe Klinisches Sensing und Monitoring am Kaninchen- und Mausmodell mit einem hohen Grad an Einstellungsmöglichkeiten der Beatmungsparameter erfolgen soll, konnte keines der beschriebenen Verfahren direkt übernommen werden. Das Ziel des Konzeptentwurfes ist es daher die volumen- oder druckkontrollierte Beatmung mit Luft oder Flüssigkeit als Atemmedium für Versuchstiere von 15 g bis 5 kg umzusetzen.

## 4. Technischer Aufbau

Ausgehend von den aufgeführten Beatmungsgeräten haben sich Hauptkomponenten herausgestellt, die zwingend für die erfolgreiche Flüssigkeitsbeatmung notwendig sind und im entwickelten Konzept umgesetzt werden mussten. Dazu gehört eine Pumpvorrichtung zur aktiven Beförderung des Tidalvolumens in die Lunge hinein und heraus, eine Oxygenatoreinheit, um das PFC mit Sauerstoff anzureichern und Kohlenstoffdioxid herauszulösen, ein Wärmetauscher zur Erwärmung des PFC auf physiologische 37 °C, wodurch das Absinken der Körperkerntemperatur verhindert wird, sowie Ventile zur Flussrichtungsregulierung und eine geeignete Steueroutine, die es dem Benutzer ermöglicht, die Beatmungsparameter zu verändern und geeignete Rückinformationen vom System zu erhalten. Vor dem Hintergrund der verbesserten dreidimensionalen Bildgebung subpleuraler Alveolen mittels optischer Kohärenztomografie, durch die Verwendung von Perfluorocarbonen als Atemmedium, haben sich weitere Anforderungen für diese Diplomarbeit ergeben. Dazu gehört die Beatmung von unterschiedlich großen Labortieren mit individuellen Tidalvolumina von etwa 0,1 ml bis 30 ml und die Möglichkeit konventionelle Gasventilation und Flüssigkeitsbeatmung mit einem Gerät durchzuführen, wobei druck- und volumenkontrollierte Beatnungsmodi mit veränderbaren Beatnungsparametern umgesetzt werden sollen.

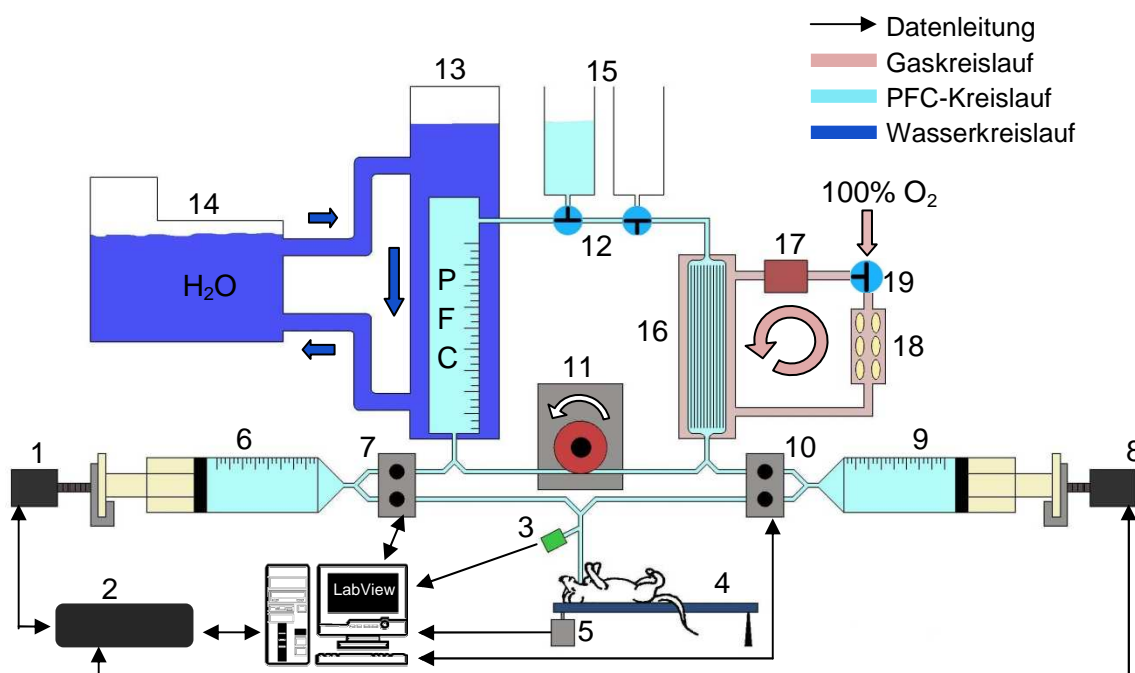
Abschnitt 1 dieses Kapitells erläutert die verwendeten und konstruierten Hardwarekomponenten und die Umsetzung der mechanischen und elektronischen Anforderungen. Abschnitt 2 stellt die entwickelte Software und die damit verbundenen Berechnungsalgorithmen für die Beatnungssteuerung vor.

### 4.1 Hardwarekomponenten

#### 4.1.1 Konzept des Beatnungsgerätes

Entsprechend der Anforderungen für die erfolgreiche Durchführung der vollständigen Flüssigkeitsbeatmung wurde das Konzept des entwickelten

Beatmungsgerätes erstellt. Bild 4.1.1.1 gibt einen schematischen Überblick über die Anordnung der Komponenten und den Volumenfluss des Perfluorocarbons während der Beatmung. Die Beschreibung der Funktionsweise erfolgt zunächst ausgehend vom Beginn eines Atemzyklus mit der Inspiration. Das System soll für die Beschreibung vollständig mit PFC befüllt sein, wobei die prinzipielle Arbeitsweise vom Medium, PFC oder Luft, unabhängig ist. Außerordentliche Zustände, wie das Befüllen des Systems mit PFC und der Wechsel des Ventilationsmediums im laufenden Betrieb, werden nach der Beschreibung des kontinuierlichen Beatmungsmodus erläutert.



**Bild 4.1.1.1 Schematischer Konzeptentwurf für die vollständige Flüssigkeitsbeatmung.** Der erste Motor (1) bewegt den Kolben der Inspirationsspritze (6). Der zweite Motor (8) bewegt den Kolben der Expirationsspritze (9). Beide Motoren werden vom Controller (2) angesteuert, der die entsprechenden Befehle vom PC erhält. Die Magnetventile (7) und (10) werden ebenfalls über den PC geschaltet und realisieren die Flussrichtungssteuerung. Der Drucksensor (3) misst den endotrachealen Druck und übermittelt das Signal an die Software. Der Kraftsensor (5) dient als Auflage für die Versuchsunterlage (4) und misst das Gewicht des ventilierten Flüssigkeitsvolumens, welches ebenfalls an die Software übermittelt wird. Die Peristaltikpumpe (11) fördert kontinuierlich PFC aus dem doppelwandigen Reservoir (13) durch den Oxygenator (16), um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen. Die Temperierung des PFD erfolgt durch den Thermostaten (14) und die Warmwasserzirkulation. Die Gasmembranpumpe (17) fördert im Gegenstromverfahren 100%-igen Sauerstoff durch den Oxygenator (16) und den Atemkalkbehälter (18). Damit wird Kohlendioxid aus dem PFC gelöst und im Atemkalk gebunden. Über den Dreiwegehahn (19) kann periodisch frischer Sauerstoff zugeführt werden. Der Wechsel des Beatmungsmediums kann über das Bedienen der beiden Dreiwegehähne (12) realisiert werden, indem die beiden Behälter (15) an den Gesamtkreislauf an- bzw. abgekoppelt werden.

Während des gesamten Versuches fördert die Peristaltikpumpe (11) kontinuierlich mit 15 ml/min Perfluorocarbon aus dem Reservoir (13) durch die

Oxygenatoreinheit (16), um genügend Sauerstoff im PFC zu binden und gebundenes CO<sub>2</sub> aus dem PFC zu lösen. Dafür wird herkömmlicher Atemkalk und ein Perfusatoxygenator mit einem Füllvolumen von 19 ml verwendet. Die Erwärmung des PFC auf 37 °C erfolgt im doppelwandigen Reservoir (13) mittels eines Thermostats (14). Beginnend mit der Inspiration wird der Kolben einer Spritze (6) (abhängig vom ventilierten Tidalvolumen) motorisch bewegt, so dass PFC in die Lunge gedrückt wird. Das erste Magnetventil (7) öffnet dazu den Inspirationszweig, wohingegen das zweite Magnetventil (10) den Expirationszweig geschlossen hält. Das bewegte Volumen ist dabei abhängig vom Vortrieb der Motoren (1 und 8), welcher im Steuerprogramm entsprechend der Spritzengröße und den eingestellten Beatmungsparametern errechnet wird. An diese positive Flowphase schließt sich die Inspirationspause an, in der der Motor der Inspirationseinheit (1) gestoppt wird. Zeitgesteuert wird die Inspiration beendet und das erste Ventil (7) schließt den Inspirationszweig, gleichzeitig öffnet das zweite Ventil (10) den Expirationszweig. Mit beginnender Expiration wird der Kolben einer zweiten Spritzeneinheit (9) ebenfalls motorisch bewegt, so dass das applizierte Volumen aktiv aus der Lunge gesaugt wird. An diese negative Flowphase schließt sich die Expirationspause an. Während dieser Zeit, werden die Kolben der Inspirations- (6) und Expirationsspritze (9) in die Ausgangsposition verfahren, um eine gleichbleibende Positioniergenauigkeit zu gewährleisten. Gleichzeitig mit der Expiration zieht die Inspirationsspritze (6) oxygeniertes PFC aus dem Reservoir (13) an, wohingegen die Expirationsspritze (9) während der Inspirationszeit einen Teil ihres Volumens über die Oxygenatoreinheit (16) in den Gesamtkreislauf zurückführt. Der pulmonale Druck wird währenddessen kontinuierlich mittels Differenzdrucksensor (3) direkt am Lungentubus gemessen. Der genaue zeitliche Ablauf der Motoren- und Ventilsteuerung und die Unterschiede bei druck- bzw. volumenkontrollierten Beatmungsmodi werden in Kapitel 4.2 ausführlich erläutert.

Eine experimentelle Untersuchung beginnt immer mit einer konventionellen Gasventilation mit 100 % Sauerstoff. Das System wird dazu im Vorfeld mit Sauerstoff gespült. Die Beatmungsparameter werden entsprechend eingestellt und das Versuchstier beatmet. Der Wechsel zur Flüssigkeitsbeatmung erfolgt mithilfe eines zusätzlichen Reservoirs (15 links), welches über einen manuellen

Dreiwegehahn (12 links) zu dem Gesamtkreislauf zugeschaltet werden kann. Dieses Reservoir ist oberhalb des doppelwandigen Flüssigkeitsreservoirs (13) angebracht, so dass das Perfluorocarbon aufgrund der Schwerkraft hineinläuft. Die Peristaltikpumpe (11) lässt das PFC im Kreislauf zirkulieren, wobei darauf geachtet werden muss, dass genügend Flüssigkeit zur Verfügung steht, da allein im Oxygenator (16) 19 ml zum Befüllen benötigt werden. Die Beatmungsparameter werden auf Flüssigkeitsbeatmung umgestellt und eine Befüllungssequenz wird gestartet, wodurch die Inspirationsspritze (6) mit genügend PFC befüllt wird. Im weiteren Verlauf wird ausschließlich Perfluorocarbon in die Lunge gepumpt und die restliche Luft im Schlauchsystem über die Exspirationpumpe (9) nach und nach abgesaugt. Die Verwendung von 100 % Sauerstoff am Anfang des Versuches hat zwei Vorteile. Zum einen wird Stickstoff aus der Lunge gespült, welches nicht im PFC gebunden werden kann, zum anderen wird der Sauerstoff nach und nach im Perfluorocarbon gelöst, so dass eine vollständige Befüllung des Schlauchsystems möglich wird. Wird am Anfang auf die Sauerstoffspülung verzichtet, können sich Luftblasen bilden, die aufgrund des geringen Schlauchinnendurchmessers haften bleiben. Geschieht dies genau vor dem endotrachealen Tubus, werden diese Luftblasen zusätzlich in die Lunge gedrückt, was die Flüssigkeitsbeatmung stören kann. Der Wechsel auf Luftbeatmung erfolgt durch Betätigung eines zweiten Dreiwegehahns (12 rechts), wodurch das PFC in ein zweites zusätzliches Reservoir (15 rechts) gepumpt wird. Das erste Reservoir (15 links) läuft leer, wodurch im Anschluss Luft im Kreislauf zirkuliert. Durch Starten der Befüllungssequenz wird verbleibende Flüssigkeit aus den Spritzen (6 und 9) gedrückt und durch Luft ersetzt. Anschließend erfolgt die Umstellung der Beatmungsparameter und die konventionelle Ventilation kann gestartet werden. Der Wechsel zur Flüssigkeitsbeatmung dauert etwa 3 Minuten und der Wechsel zurück auf Gasbeatmung etwa 5 Minuten.

Die Verwendung zweier voneinander getrennter Spritzeneinheiten für die Inspiration und Expiration hat den großen Vorteil, dass auftretende Volumenunterschiede individuell verarbeitet werden. Zusätzlich können verschiedene Beatmungsmodi realisiert werden, die mit nur einer Pumpeinheit technisch schwer umsetzbar sind. Dazu gehören beispielsweise verschiedene

Inspirations zu Expirations-Verhältnisse und unterschiedliche positive und negative Flowphasen innerhalb eines Atemzyklus. Im Gegensatz zu den aus der Literatur vorgestellten Beatmungsgeräten, wurde auf eine Kondensatoreinheit zur Rückgewinnung von gasförmigen PFC beim Aufbau des Prototypen vorerst verzichtet, da bisherige Versuche keinen signifikanten Verlust von PFC über den Versuchszeitraum von bis zu 2 Stunden gezeigt haben. Begründet wird dies einerseits durch den hohen Siedepunkt des verwendeten Perfluorocarbons mit 142 °C, andererseits durch den Sättigungsdampfdruck bei 37 °C von 14 mmHg. Zur Kontrolle der ventilierten Flüssigkeitsmenge und der in der Lunge verbleibenden Residualkapazität ist das Versuchstier mit seiner Unterlage auf einem Kraftsensor gelagert, dessen Signal über eine Datenerfassungskarte an den PC übermittelt wird.

#### **4.1.2 Extern beschaffte Komponenten**

Entscheidend für die Flüssigkeitsbeatmung ist das Gastransportmedium. Die Begründung für die generelle Eignung der Perfluorocarbone erfolgte im Kapitel 2.4.2. Letztendlich wurde Perfluorodecalin ( $C_{10}F_{18}$ ) ausgewählt, dessen chemische Eigenschaften im Weiteren näher erläutert werden. Diese sind auch in Tabelle 2.4.2, im Vergleich zu anderen Perfluorocarbonen und weiteren medizinisch relevanten Medien, aufgeführt. Bezogen wurden 2,5 Liter von F2 Chemicals Ltd. Dieser Hersteller ist auf medizinische Liquide spezialisiert und rät zur Verwendung von Perfluorodecalin für die Flüssigkeitsbeatmung. Das deckt sich mit den Empfehlungen aus der Kinderklinik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden, in der langjährige Erfahrung mit der partiellen Flüssigkeitsbeatmung von Neugeborenen besteht und die im Vorfeld dieses Diplomthemas dazu kontaktiert wurde.

Perfluorodecalin besteht aus vollständig fluorierten zehnatomigen Kohlenstoffketten, ist farb- und geruchslos, sowie biologisch, thermisch und chemisch inert. Im Originalbehälter aufbewahrt, unterliegt es keinem Verfallsdatum. Haupteinsatzgebiete sind die Wundheilung, der Blutersatz, die Ophthalmologie, Organbäder und die Pharmakotherapie.

Vorteilig ist der hohe Siedepunkt mit 142 °C, wodurch die Verdunstungsrate bei Raumtemperatur gering gehalten werden kann. Die hohe Dichte mit 1,917 kg/l sorgt, im Zusammenhang mit der Oberflächenspannung von 15 mN/m, für eine gute Verteilung des PFC innerhalb der Lunge allein aufgrund der Schwerkraft. Die Bindungsfähigkeit für gasförmigen Sauerstoff beträgt 49 ml pro 100 ml Flüssigkeit und für gasförmiges Kohlenstoffdioxid 140 ml pro 100 ml Flüssigkeit. Damit kann knapp dreimal so viel O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> gebunden werden, wie die gleiche Menge Blut transportieren kann. Wesentlicher Vorteil für die Bildgebung mittels optischer Kohärenztomografie ist der optische Brechungsindex von  $n = 1,31$ . Der geringe Unterschied zum Brechungsindex des umgebenden Gewebes (hauptsächlich bestimmt durch Wasser mit  $n = 1,33$ ), minimiert die Streuverluste auf dem Weg der nahinfraroten Strahlung durch das Gewebe und die Artefakte bei der anschließenden Bildrekonstruktion.

Nachteilig sind die hohen Kosten von 580 Euro pro Liter Perfluorodecalin und die relativ hohe dynamische Viskosität im Vergleich zu anderen Perfluorocarbonen. Allerdings kann dieser Nachteil durch den positiven Spreitungskoeffizient, die große Dichte und den aktiven Transport der Flüssigkeit durch die Spritzenpumpen, ohne erkennbare Beeinträchtigung der Ventilation, ausgeglichen werden.

Die extern beschafften Komponenten umfassen alle Hardwarebestandteile, die im entwickelten Beatmungsgerät eingesetzt und nicht selbst hergestellt oder modifiziert wurden.

Das Kernstück bilden dabei die Antriebsmodule für die Spritzeneinheiten. Es handelt sich um zwei Verstelltische LS-65 mit einem jeweiligen Verstellweg von 77 mm und dazugehöriger Controllereinheit SMC corvus eco der Firma MICOS<sup>®</sup> GmbH. Damit können, bei Verwendung der größtmöglichen vorgesehenen Spritzen, Tidalvolumina von bis zu 45 ml problemlos ventiliert werden, was für die Versuchstierzielgruppe, Maus bis Kaninchen, ausreichend ist. Kleiner Tiere können ebenfalls beatmet werden, allerdings fehlt es dafür an geeigneten Perfusorspritzen. Gleichzeitig bieten diese Motoren eine reproduzierbare Positioniergenauigkeit von  $\pm 5 \mu\text{m}$  und eine axiale Zug- bzw. Druckkraft von 15 N. Mit einer maximalen Verstellgeschwindigkeit von  $15 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$  sind die Motoren für die



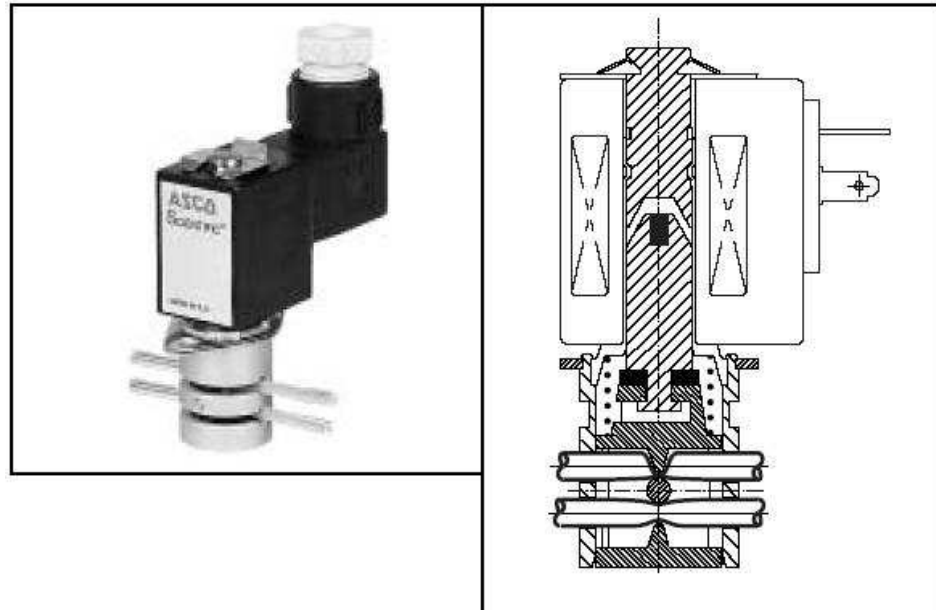
gängigen Beatmungsfrequenzen ausreichend dimensioniert. Allerdings gibt es eine Einschränkung, die hier anhand einer Beispielrechnung erläutert werden soll. Die Beatmung von Mäusen erfolgt typischerweise mit einem Tidalvolumen von 0,1 bis 0,2 ml. Dafür wird eine 1 ml Spritze von B. Braun<sup>®</sup> verwendet. Das Inspirations–Expirationsverhältnis soll 1:1 betragen, so dass die Spritzenpumpen den gleichen Weg in gleichen Zeitabschnitten pro Atemzyklus verfahren müssen. Der Kolbenverstellweg wurde für jede Spritzengröße anhand der aufgedruckten Skala ausgemessen. Für die Flüssigkeitsbeatmung mit einem Tidalvolumen von 0,15 ml und einer Beatmungsfrequenz von 5 Atemzügen pro Minute (bpm) ergibt sich ein Kolbenverstellweg von 8,55 mm, welcher innerhalb von 6 Sekunden verfahren werden muss. Daraus ergibt sich für die Motoren eine Verstellgeschwindigkeit von  $1,425 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ . Setzt man bei der konventionellen Beatmung eine physiologische Atemfrequenz der Maus in Ruhe von 120 bpm und ein gleichbleibendes Tidalvolumen an, erhält man eine benötigte Geschwindigkeit von  $34,2 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ , um den Verstellweg von 8,55 mm innerhalb von 0,25 Sekunden zu realisieren. Da diese Geschwindigkeit weit über den möglichen  $15 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$  liegt, muss entweder das Tidalvolumen verkleinert, oder die Beatmungsfrequenz verringert werden. Da beides physiologisch keinen Sinn macht, wird die nächst größere Spritze, mit 3 ml Gesamtvolumen, eingesetzt. Damit kann der Verstellweg, zur Applizierung des gleichen Tidalvolumens von 0,15 ml, wesentlich verkürzt werden (auf 2,025 mm Verstellweg) und die Verstellgeschwindigkeiten können unterhalb des Grenzwertes gebracht werden, ohne die Beatmungsparameter verändern zu müssen. Allerdings ist zu beachten, dass bei Verwendung einer größeren Spritze und kleinen Tidalvolumina die Genauigkeit des tatsächlich ventilierten Volumens abnimmt. Die Zeit, bis zum Erreichen der berechneten Verfahrensgeschwindigkeit, kann aufgrund der hohen Beschleunigung von  $400 \frac{\text{mm}}{\text{s}^2}$  vernachlässigt werden. Da die Idee, die konventionelle Beatmung zusätzlich in das Flüssigkeitsbeatmungsgerät zu integrieren, erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Bearbeitung aufkam und die Motoren schon bezogen wurden, muss diese Einschränkung in Kauf genommen werden. Ebenfalls zum Lieferumfang der Verstelltische gehört ein Softwarepaket für die Motorenkontrolle mit entsprechenden Routinen, die direkt in die

Softwareumgebung des Steuerungsprogramms eingebunden werden können. Die Kommunikation zwischen Controller und PC erfolgt wahlweise über USB- oder RS-232- Schnittstelle.



**Bild 4.1.2.1 Links: Verstelltisch LS-65, rechts: SMC corvus eco Motorencontroller der MICOS<sup>®</sup> GmbH [MIC-10]**

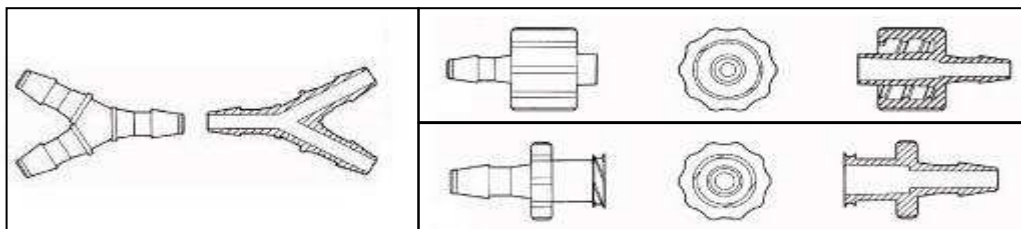
Zur Flussrichtungsregulierung wurden zwei magnetisch betriebene Micro-Schlauchquetschventile der Firma Asco-Scientific<sup>®</sup> mit einer Gleichstromversorgungsspannung von 12 V ausgewählt. Diese halten einem Differenzdruck von 0,8 bar stand und sind auch für gasförmige Medien im geschlossenen Zustand, bei Verwendung von Silikonschläuchen der maximalen Härte von 50 Shore, undurchlässig. Die Ventile besitzen kurze Schaltzeiten und eine geringe Mindestwartezeit zwischen den Einschaltvorgängen im angestrebten Arbeitsbereich. Die Vorteile dieser Quetschventile sind die Trennung der mediumführenden Teile von der Mechanik, die Vermeidung von zusätzlichem Totraum und die Möglichkeit des Durchflusses in beide Richtungen. Die Bezeichnung 3/2-Wegeventil bedeutet, dass es zwei Schaltzustände gibt und drei Prozessanschlüsse. Im Falle der verwendeten Quetschventile können zwei Schläuche eingelegt werden und während des Betriebes ist stets ein Anschluss geöffnet und der andere geschlossen.



**Bild 4.1.2.2 Darstellung des 3/2 - Wege-Schlauchquetschventils der Firma ASCO®-Scientific [ASC-10]**

Für das mediumführende Schlauchsystem wurde ein handelsüblicher Silikonschlauch der Firma HelixMark® ausgewählt, mit einem Innendurchmesser von 1,98 mm, einem Außendurchmesser von 3,18 mm und einer Härte von 50 Shore. Der maximale Außendurchmesser und die maximale Härte wurden durch die Ventilwahl definiert. Mit dem gegebenen Innendurchmesser ergibt sich für eine Schlauchlänge von 10 cm ein Totraumvolumen von 308  $\mu\text{l}$ , was besonders bei der Dimensionierung der Verbindungswege zwischen Spritzeneinheiten und Lungentubus berücksichtigt werden muss und einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss bei der Ventilation kleiner Tidalvolumina hat.

Die Verbindung der Schläuche mit anderen Komponenten und die Verbindung untereinander erfolgt über Luer-Lock-Anschlüsse und Miniaturschlauchverbinder.



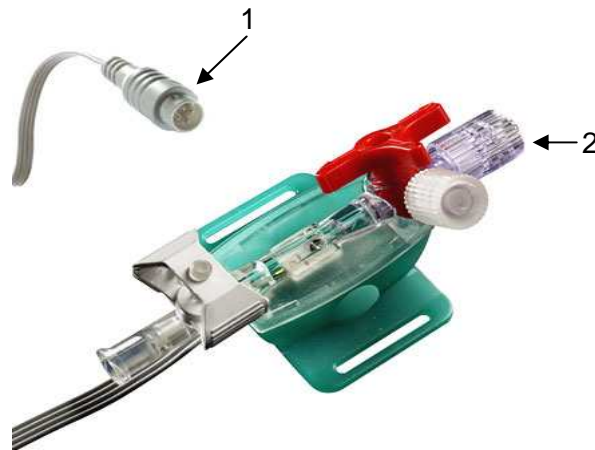
**Bild 4.1.2.3 Links: Y-Miniaturverbinder rechts oben: männlicher Luer-Lock-Anschluss rechts unten: weiblicher Luer-Lock-Anschluss [ROT-10]**

Für die Inspirations- und Expirationseinheit werden, abhängig vom gewünschten Tidalvolumen, Perfusor- bzw. Feindosierspritzen der Firma B. Braun® mit zentrischem Luer- oder Luer-Lock - Anschluss verwendet. Das Füllvolumen variiert dabei von 1 ml bis hin zu 50 ml, was maßgeblich für die Konstruktion der im folgenden Kapitel beschriebenen Spritzenhalterung ist.



**Bild 4.1.2.4** Von links nach rechts: 1-, 10-, 20- und 50 ml Spritzen von B. Braun® mit zentrischem Anschluss als Beispiel für die verwendeten Perfusorspritzen (nicht maßstabsgetreue Darstellung) [B.B-10]

Ebenfalls von B. Braun® stammt der eingesetzte Drucksensor. Dieser wird mit 5 V betrieben und wandelt die Differenz zwischen Systemdruck und Umgebungsdruck in ein Spannungssignal um, welches erfasst wird und ein Maß für den pulmonalen Druck ist. Weiterführende Angaben, speziell zur Signalverstärkung, sind in Kapitel 4.1.4 aufgeführt.



**Bild 4.1.2.5** Differenzdrucksensor von B. Braun® [B.B2-10]. Der elektrische Anschluss (1) erfolgt mittels Adapter an die Elektronikschaltung. Die Verbindung zum Tubus wird über einen Luer-Lock-Anschluss (2) hergestellt

Für die Zirkulation des PFC im Gesamtkreislauf wird eine Peristaltikpumpe mit maximal zwei Förderkanälen der Firma Ismatec eingesetzt. Diese befand sich im Bestand der Arbeitsgruppe und ist mit einem konstanten Fördervolumen von 15 ml/min für die bisherigen Untersuchungen ausreichend ausgelegt.

Ebenfalls im Bestand befand sich der, für die Temperierung des PFC genutzte, Thermostat der Firma Funke medingen. Ausgestattet mit einem 10 Liter Wasserbehälter und einer Pumpeinheit können Temperaturen von bis zu 160 °C erreicht werden. Der Systemanschluss erfolgt über zwei Schläuche an das doppelwandige PFC-Reservoir. Die Temperierung auf die angestrebten 37 °C erfolgt damit in weniger als 10 Minuten und wird über die gesamte Versuchszeit konstant gehalten.

Für die Volumenkontrolle ist der vorhandene Kraftaufnehmer U1A der Firma hbm vorgesehen. Er ist für Zug und Druckbelastung gleichermaßen geeignet und misst Kräfte bis 50 N mit einer relativen Kennwertabweichung von 0,2 %. Die Spitze des Kraftaufnehmers muss zur korrekten Messung senkrecht belastet werden und bildet daher einen von drei konstruktiv vorgesehenen Auflagern der Unterlage. Zwei zusätzliche Lager befinden sich auf einem Bügel im Abstand von 14 cm. Die dreieckige Anordnung der Auflager gestattet die waagerechte und verkippungsfreie Lagerung des Versuchstisches ohne zusätzliche Justage. Die Korrektur des Messsignals erfolgt in Abhängigkeit vom Abstand der Lunge des Versuchstieres zum Auflager des Kraftsensors über das Hebelgesetz. Diese Korrektur wird in der Software vorgenommen, nachdem der Abstand manuell gemessen und eingegeben wurde.



**Bild 4.1.2.6 Kraftaufnehmer U1A der Firma hbm [HBM-10]**

Für die Sauerstoffanreicherung des PFC und die Kohlendioxideliminierung wurde ein Hohlfaser Membranoxygenator von Harvard Apparatus eingesetzt, wie er in neonatalen Herz-Kreislaufmaschinen zum Einsatz kommt. Der Gasaustausch erfolgt im Gegenstromverfahren, wobei eine Gesamtaustauschfläche von 0,25 m<sup>2</sup> zur Verfügung steht. Die einzelnen Fasern besitzen einen Innendurchmesser von 250 µm und eine Länge von 140 mm. Dadurch entsteht im Gesamtkreislauf ein zusätzliches Volumen von 19 ml. Zur Vermeidung von Lufteinschlüssen und deren Zirkulation, wird daher auch bei geringen Tidalvolumina von beispielsweise 0,2 ml eine Gesamtflüssigkeitsmenge von mind. 30 ml eingesetzt. Im angeschlossenen Gaskreislauf befindet sich ein Behälter mit Atemkalk, in welchem das CO<sub>2</sub> chemisch gebunden wird. Das Erreichen der Sättigungsgrenze des Atemkalks wird durch einen Farbumschlag von weiß zu rosa erkennbar. Der Gaskreislauf wird anfänglich mit 100 % Sauerstoff gespült. Für die Zirkulation durch den Oxygenator und den Atemkalk sorgt eine Membranpumpe aus der Aquaristik mit 1 Liter Fördervolumen pro Minute. In den bisherigen Versuchen wurde kein frischer Sauerstoff dem Gaskreislauf zugeführt. Die Möglichkeit besteht dennoch durch Anschluss einer externen Quelle an den Dreiwegehahn des Gaskreislaufes.

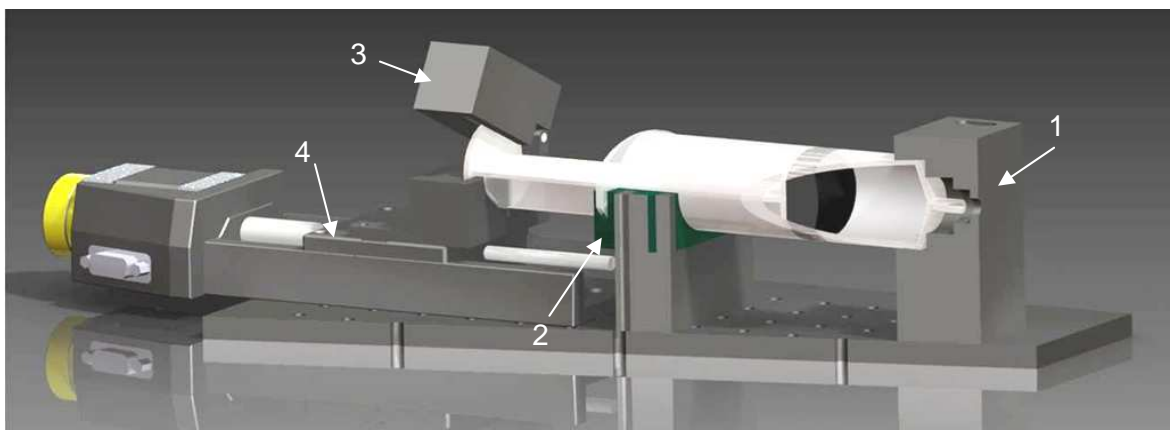


Bild 4.1.2.7 Hohlfaser-Membranoxygenator von Harvard Apparatus [HAR-09]. Links und rechts befindet sich der Anschluss für das Perfusat. Sauerstoff wird an die oberen Anschlüsse derart zugeführt, dass er im Gegenstromverfahren an den Hohlfasern vorbeiströmt.

### 4.1.3 Konstruktion benötigter Bestandteile

Einige Komponenten mussten für die Umsetzung des erstellten Konzeptes konstruiert und in einer Werkstatt gefertigt werden. Dazu zählt die Halterung für die unterschiedlichen Sprizentypen, die formschlüssige Verbindung der Spritzenkolben mit den Schlitten der Linearmotoren und die Lagerung der Versuchstierunterlage. Das konstruktive Design dieser Teile wurde mit der 3D-CAD-Software SolidWorks® 2009 erstellt.

Für den flexiblen Einsatz des Beatmungsgerätes bei verschieden großen Labortieren musste konstruktiv die Möglichkeit geschaffen werden, unterschiedliche Volumina, mit einer hohen Genauigkeit zu ventilieren. Diese Anforderung ist nur zu realisieren, wenn unterschiedliche Spritzen in dem Beatmungsgerät verwendet werden können und deren Wechsel bedienerfreundlich gestaltet wird. Verwendet wurden die Perfusorspritzen von B.Braun® mit 1, 3, 5, 10, 20 und 50 ml Füllvolumen. Durch den dreiteiligen Aufbau, bestehend aus Zylinder, Stempel und Gummidichtung, ist ein reibungsarmer Langzeitbetrieb möglich. Der genormte zentrische Luer-Anschluss sorgt für den unkomplizierten An- und Abschluss an das Schlauchsystem und dient als unveränderliche einseitige Einspannung. Im Gegensatz dazu, verändern sich in Abhängigkeit vom Füllvolumen die Spritzenlänge und der Durchmesser, so dass die zweite Einspannung, zur Fixierung der Spritze, an deren Größe anpassbar gestaltet werden muss. Da die Kolben der Spritzen ebenfalls unterschiedliche Abmessungen haben, musste auch deren Fixierung auf den Schlitten der Linearmotoren entsprechend konstruiert werden. Dafür wurde eine formschlüssige Verbindung gewählt, um Bewegungsspiel zu vermeiden und die Motorenbewegung ohne Gangunterschiede auf die Kolbenbewegung zu übertragen, so dass die reproduzierbare Bewegungsgenauigkeit nur noch von der Positioniergenauigkeit der Motoren abhängig ist. Bild 4.1.3.1 zeigt die erste erstellte Variante.

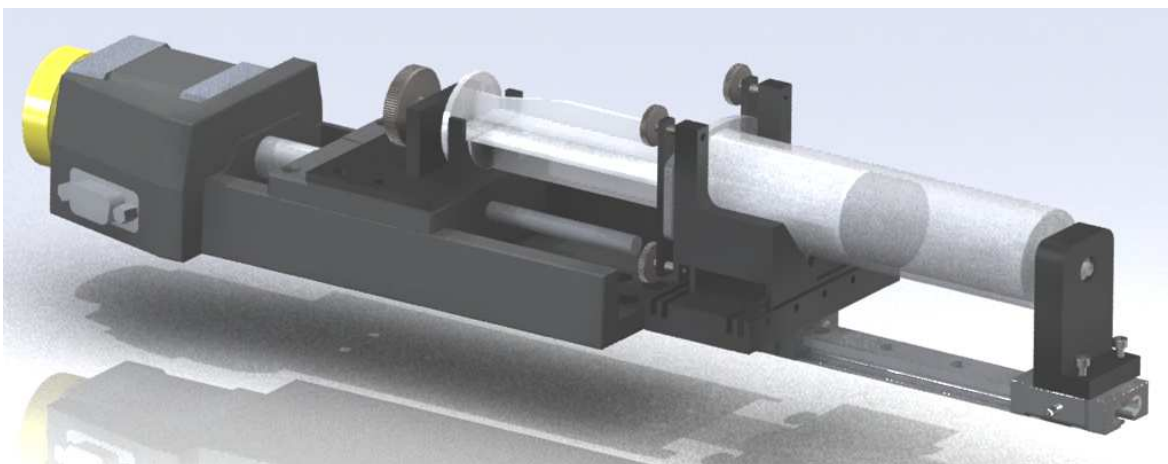


**Bild 4.1.3.1 Erste Variante der Spritzenpumpeinheit mit Stufenbohrungen im vorderen Spritzenanschlag (1) individuell gefertigter hinterer Spritzeneinspannung (2) und Klappverriegelung (3) zur Ankopplung des Spritzenkolbens an den Verstelltisch (4)**



Der vordere Anschlag (1) wurde zunächst durch Stufenbohrungen an die unterschiedlichen Spritzengrößen anpassbar gestaltet. Die zweite Zylindereinspannung (2) sollte zweiteilig ausgeführt werden, bestehend aus dem fest montierten Grundkörper und austauschbaren Einsätzen, die an die jeweilige Spritzengröße angepasst sind und eine feste Einspannung gewährleisten. Der Spritzenkolben könnte über eine Klappverriegelung (3) mit dem Motorschlitten (4) verbunden werden. Alle drei Teile genügten nur unzureichend den gestellten Anforderungen. Die vordere Spritzeneinspannung behindert das An- und Abschließen des Schlauchsystems. Zusätzlich müsste für jeden Sprizentyp eine eigene Stufenbohrung erstellt werden, was den Fertigungsaufwand wesentlich erhöht, die Abmessungen vergrößert und die universelle Verwendung für unterschiedliche Spritzengrößen nicht gewährleistet. Ähnliches gilt für die hintere Einspannung, da die Einsätze ebenfalls getrennt hergestellt werden müssten und die Anpassung an die unterschiedlichen Spritzenlängen schwierig ist, ohne das zur Verfügung stehende Volumen zu verringern, bzw. das Totraumvolumen zu erhöhen. Die Kolbeneinspannung auf den Motorschlitten müsste in dieser Variante anhand der 50 ml Spritze dimensioniert werden, wodurch die Einspannung kleinerer Kolben nicht mehr formschlüssig wäre und Bewegungsspiel zwischen Kolben und Einspannung vorhanden wäre.

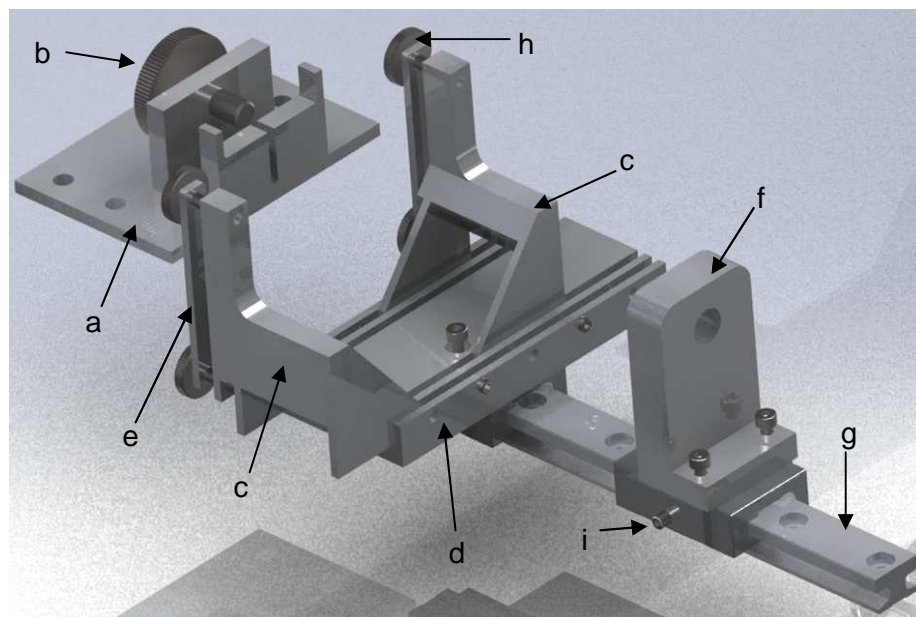
Nach der Überarbeitung der Teile, unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse, entstand eine zweite Variante (Bild 4.1.3.2 und Bild 4.1.3.3), die den Anforderungen wesentlich besser gerecht wird.



**Bild 4.1.3.2** Zweite Variante der Spritzenpumpeinheit mit variabler Einspannung und formschlüssiger Verbindung des Spritzenkolbens an den Verstelltisch für unterschiedliche Spritzengrößen.



Aufgrund des zentrischen Luer-Lock-Anschlusses aller Spritzen von B. Braun® konnte der vordere Spritzenanschlag universell gestaltet werden. Einzig für die 1 ml Spritze musste ein Adapter angefertigt werden, da diese nur einen Luerzapfen besitzt. Der Adapter besteht aus dem vorderen Teil einer 3 ml Spritze und wird durch Presspassung mit der 1 ml Spritze verbunden. Die zweite Einspannung konnte wesentlich flexibler gestaltet werden, indem zwei auf einem Schienenprofil (d) beweglich gelagerte Klemnteile (c) konstruiert wurden.



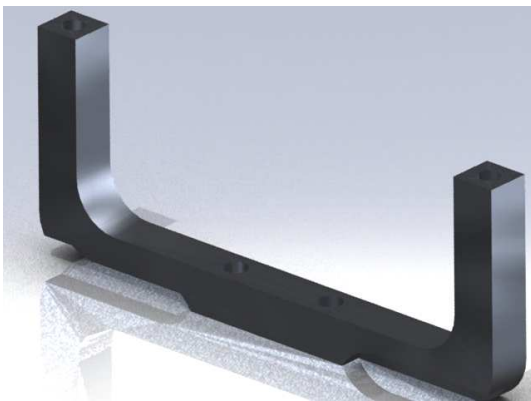
**Bild 4.1.3.3** Spritzenklemmvorrichtung gesamt; Die Kolbeneinspannung (a) wird fest mit dem Verstelltisch verbunden. Die unterschiedlichen Spritzenkolben werden über eine M10 Rändelschraube (b) formschlüssig angepresst. Die Führungszwingen (c) gleiten in der Führungsschiene (d) und können so an die Spritzengröße angepasst werden. Die Einspannung erfolgt durch Spannbleche (e), die mittels M3 Rändelschrauben (h) fixiert werden. Der vordere Anschlag (f) kann auf der Gleitschiene (g) verfahren werden und mittels M3 Madenschraube (i) fixiert werden, sodass eine feste Spritzeneinspannung unabhängig von der Größe gewährleistet ist.

Durch die abgeschrägten Seitenflächen entsteht beim Zusammenschieben dieser beiden Teile ein V-förmiges Profil, wodurch Spritzen mit beliebigem Durchmesser gelagert werden können. Die Einspannung erfolgt durch Spannbleche (e), die mittels Rändelschrauben fixiert werden. Zusätzlich wurde die vordere und hinter Einspannvorrichtung auf einem Schienengleitsystem der Firma IGUS® gelagert, wodurch die Anpassung an die verschiedenen Spritzenlängen problemlos erfolgen kann, ohne ein zusätzliches Totraumvolumen in Kauf nehmen zu müssen. Die Fixierung der Gleitschlitten erfolgt durch seitlich auf die Schiene treffende M3 Madenschrauben. Die Anbindung der Kolben an die Motorschlitten wurde

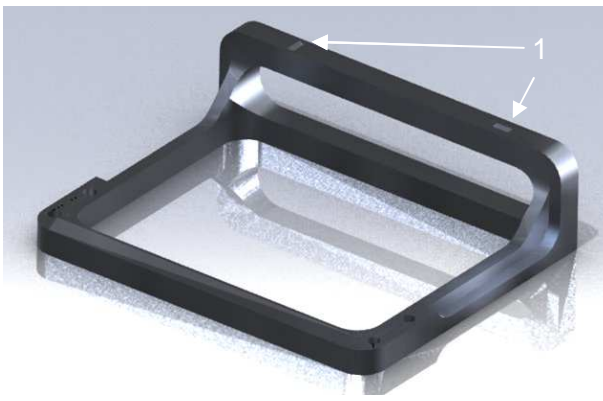
ebenfalls überarbeitet. Eine T-förmige Aussparung ermöglicht das Einlegen der unterschiedlichen Kolben. Die spielfreie Ankopplung erfolgt über eine M10 Rändelschraube gleichermaßen für alle Spritzengrößen.

Die Versuchsunterlage konnte nicht fest mit dem Gesamtaufbau verbunden werden, da hierauf schon im Vorfeld die Präparation der Versuchstiere stattfindet und während dessen ein häufiges Drehen der Unterlage nötig ist.

Für die Lagerung der Versuchstierunterlage und die senkrechte Belastung des Kraftaufnehmers, musste daher eine konstruktive Lösung geschaffen werden.



**Bild 4.1.3.4 Kraftaufnehmerhalterung**



**Bild 4.1.3.5 Halterung für Versuchsunterlage mit senkrecht zueinander platzierten V-Nuten (1) für die verkippsungsfreie Lagerung**

Der Kraftaufnehmer U1A wird in der Mitte der im Bild 4.1.3.4 dargestellten Halterung befestigt. Seine zu belastende Sensorspitze bildet einen von drei Auflagepunkten der Versuchstierunterlage. Die beiden anderen Auflagepunkte entstehen durch die beiden senkrecht zueinander angeordneten V-Nuten der Halterung in Bild 4.1.3.5. Die Versuchstierunterlage wurde dahingehend modifiziert, dass drei im Dreieck angeordnete Kugelspitzen angebracht wurden, die in die Auflagepunkte der Halterung und des Kraftsensors eingesetzt werden können, wodurch eine justagefreie Handhabung ermöglicht wird.

Wie im vorhergehenden Kapitel angesprochen, gehört zum Gesamtaufbau ein Thermostat mit einer Pumpe, um das PFC auf 37 °C zu erwärmen. Zur Verkürzung der dazu benötigten Zeit, erfolgt die Temperierung am Flüssigkeitsreservoir. Das verwendete doppelwandige Reservoir ist eine Eigenkonstruktion und besteht aus einer 50 ml Spritze im Inneren eines

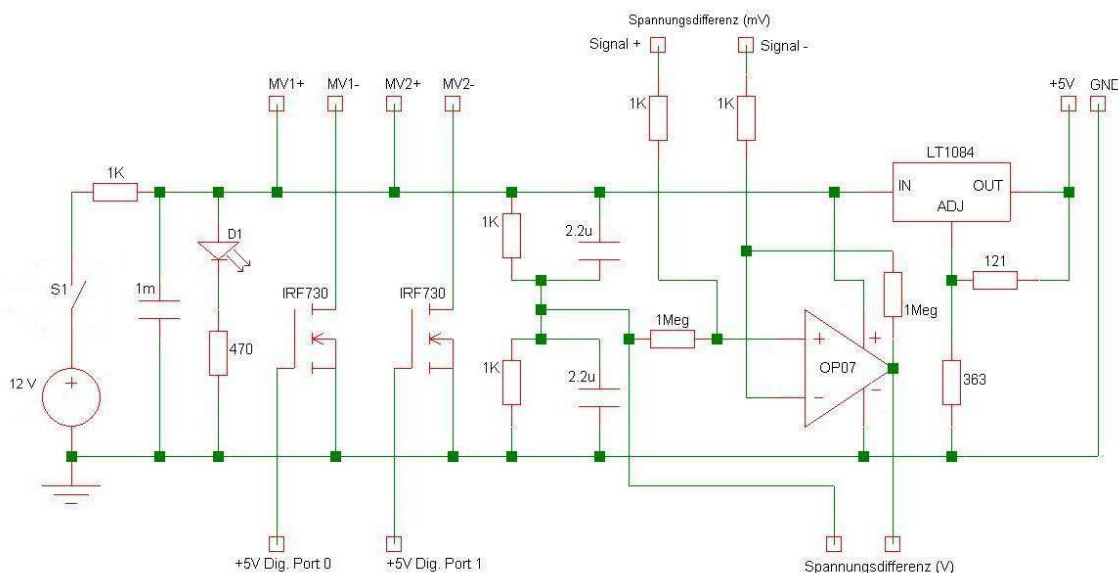
Labormessbechers mit 500 ml Füllvolumen. Die Spritze wurde mit einem Anschluss am oberen Ende modifiziert, durch den das PFC in die Spritze fließen kann. Der Abfluss erfolgt über den Standardausgang am unteren Ende. Der Zu- und Abflussschlauch wird durch Bohrungen im Messbecher an die Spritze geführt. Diese Bohrungen, sowie die Anschlüsse an der Spritze und deren Kolben, wurden mit Epoxidharz verschlossen, um das Eindringen von Wasser zu vermeiden. Für den Anschluss der Thermostatpumpschläuche wurden zwei zusätzliche Schlauchverbinder mit entsprechendem Durchmesser in die Messbecherwand geklebt. Mit diesem Aufbau kann das PFC im Spritzenkorpus erwärmt werden, indem das warme Wasser des Thermostates darum herum zirkuliert.

#### 4.1.4 Entwurf der Schaltelektronik

Im Verlauf der Bearbeitung, hat sich die Notwendigkeit ergeben eine geeignete Elektronikschaltung zu entwerfen und umzusetzen, die im Wesentlichen drei Aufgaben erfüllen muss. Dazu gehört das Durchschalten und Sperren der 12 V Spannungsversorgung für die Magnetventile mittels externem Signal, die kontinuierliche Spannungsversorgung des Drucksensors mit 5 V und die Verstärkung des Druck-Messsignals.

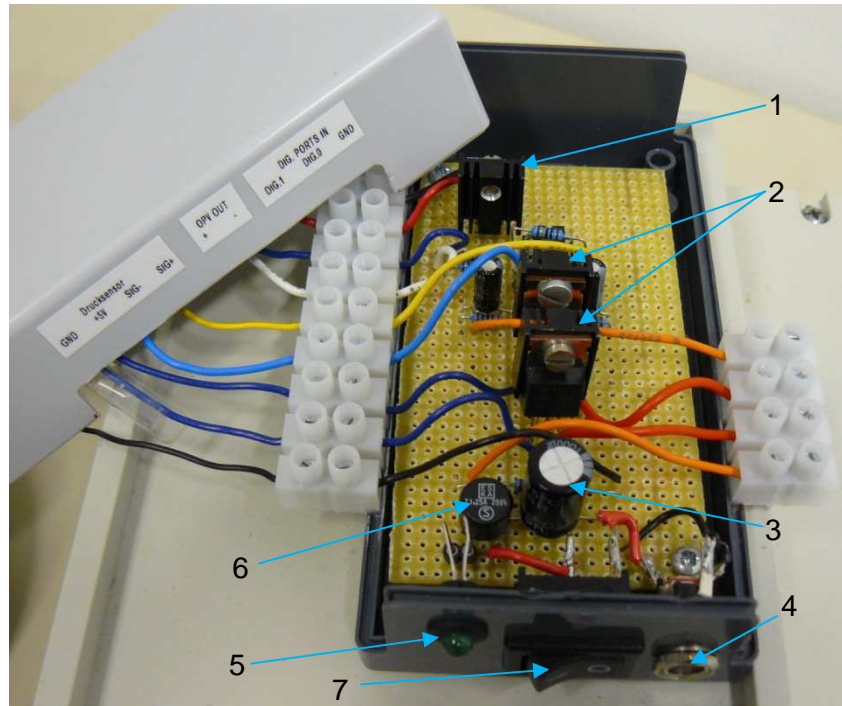
Bild 4.1.4.1 zeigt den erstellten Schaltplan, dessen Layout auf einer genormten Lochrasterplatine umgesetzt wurde. Die Verdrahtung der Bauelemente erfolgte entsprechend dem Schaltplan durch Handlötverfahren. Die Spannungsversorgung für die gesamte Schaltung erfolgt über ein 12 V Gleichspannungsnetzteil, wobei diese über den Schalter S1 am Gehäuse zugeschaltet wird. Zum Schutz der Elektronik vor möglichen Spannungsspitzen ist eine Sicherung in Reihe zum Schalter S1 vorgesehen. Die Glättung der Eingangsspannung erfolgt mittels 1 mF Kondensator. Parallel dazu ist eine Leuchtdiode mit entsprechendem Vorwiderstand geschaltet, die den eingeschalteten Betriebszustand visualisiert. Die beiden verwendeten Magnetventile werden über zwei MOS-Feldeffekttransistoren IRF730 geschaltet, indem die Gatespannungen verändert werden. Zum Durchschalten der 12 V Versorgungsspannung für den Betrieb der Ventile, wird dafür an den Gateeingang der Transistoren ein 5 V Gleichspannungssignal angelegt. Dieses Signal wird über die digitalen Ports der

externen USB 6009 Messkarte von National Instruments® entsprechend der Steerroutine des PC-Programms generiert, wodurch die unterschiedlichen Ventilöffnungszeiten realisiert werden. Der restliche Teil der Schaltung sorgt für die Spannungsversorgung des Drucksensors und die Verstärkung des Differenzdrucksignals. Mithilfe des Konstantspannungswandlers LT1084 werden die 12 V auf eine Ausgangsspannung von 5 V transformiert, mit deren Hilfe der Drucksensor betrieben wird. Das Differenzdrucksignal wird in Form einer Spannungsdifferenz zwischen den Anschlüssen „Signal +“ und „Signal -“ in eine Verstärkerschaltung geführt. Der verwendete Operationsverstärker OP07 wird mit +6 V und -6 V betrieben. Beide Spannungen entstehen durch Aufspaltung der 12 V Versorgungsspannung mithilfe der beiden gleichdimensionierten R-C-Glieder deren Verbindungspunkt als virtuelle Masse für den Operationsverstärker dient. Aufgrund der gewählten Vorwiderstände kann mit dieser Schaltung eine tausendfache Verstärkung des Differenzspannungssignals von mV zu Volt erreicht werden, so dass eine Messung über einen Analogeingang der USB 6009 Messkarte möglich wird



**Bild 4.1.4.1** Schaltplanentwurf der Ventilsteuerung- und Drucksensorelektronik mit externer Anschlussbelegung. MV1 und MV2 sind die elektrischen Anschlüsse für die Magnetventile. +5V und GND liefern die Spannungsversorgung für den Drucksensor. Signal+ und Signal- bilden die Spannungsdifferenz des Drucksensors, die im Operationsverstärker OP7 verstärkt wird. Die Gate-Anschlüsse der beiden MOSFETs sind mit jeweils einem digitalen Port der Messkarte verbunden. Wird der Pegel des digitalen Ports auf high gesetzt, liegen +5V an und die Transistoren schalten die Magnetventile ein.

Abschließend wurde die Schaltung mit einem Standardgehäuse umschlossen und die elektrischen Anschlüsse beschriftet. Das Ergebnis ist in Bild 4.1.4.2 dargestellt. Der Anschluss der Magnetventile, des Drucksensors und der Messkarte erfolgt über Lüsterklemmen.



**Bild 4.1.4.2 Fertige Elektronikschaltung; 1: Festspannungswandler, 2: MOSFETs, 3: Eingangskondensator, 4: Netzteilbuchse, 5: Betriebsanzeige, 6: Sicherung, 7 Kippschalter**

## 4.2 Software

Wesentlicher und umfangreichster Bestandteil dieser Diplomarbeit ist die erstellte Software, mit deren Hilfe die Beatmungsparameter eingestellt werden können und die Motorensteuerung und Ventilöffnungszeiten entsprechend realisiert werden. Darüber hinaus erfolgt die Darstellung des gemessenen endotrachealen Drucksignals und verschiedener Steuerparameter. Die Umsetzung erfolgte mit dem datenflussorientierten Programmiersystem LabView<sup>®</sup> von National Instruments. LabView<sup>®</sup> verwendet getrennte Hierarchien für die Bedienebene und das Blockschaltbild. Dadurch kann eine bedienfreundliche Benutzeroberfläche geschaffen werden, welche frei von der eigentlichen Verdrahtung und den mathematischen Berechnungsalgorithmen ist und somit eine weitestgehend intuitive Handhabung ermöglicht. Das Design der Benutzeroberfläche und die

darauf dargestellten Bedienelemente orientieren sich an dem Aufbau und den Einstellungsmöglichkeiten konventioneller Beatmungsgeräte. Das Vorbild lieferte der Beatmungssimulator für die evita-Geräteserie der Firma Dräger medical. Zum besseren Verständnis der folgenden Ausführungen, sollen noch einmal die einstellbaren Parameter in Abhängigkeit vom druck- oder volumenorientierten Beatnungsmodus tabellarisch aufgeführt werden.

**Tabelle 4.2.1 Einstellbare Parameter in Abhängigkeit von druck- bzw. volumenkontrollierter Beatmung (+ einstellbar, - nicht einstellbar)**

Einstellparameter	druckkontrolliert	volumenkontrolliert
Spritzengröße (ml)	+	+
Tidalvolumen (ml)	-	+
Spitzendruck (mbar)	+	-
Beatmungsfrequenz (bpm)	+	+
Flow (ml/min)	-	+
Rampenanstieg (sek)	+	-
Insp/Exsp Ratio	+	+
PEEP (mbar)	+	+
Insp. halten	+	+
Exsp. halten	+	+
Positiver Flow (sec)	+	-
Exsp. Pause (sec)	+	+


Die Einheiten der Einstellparameter sind nicht.

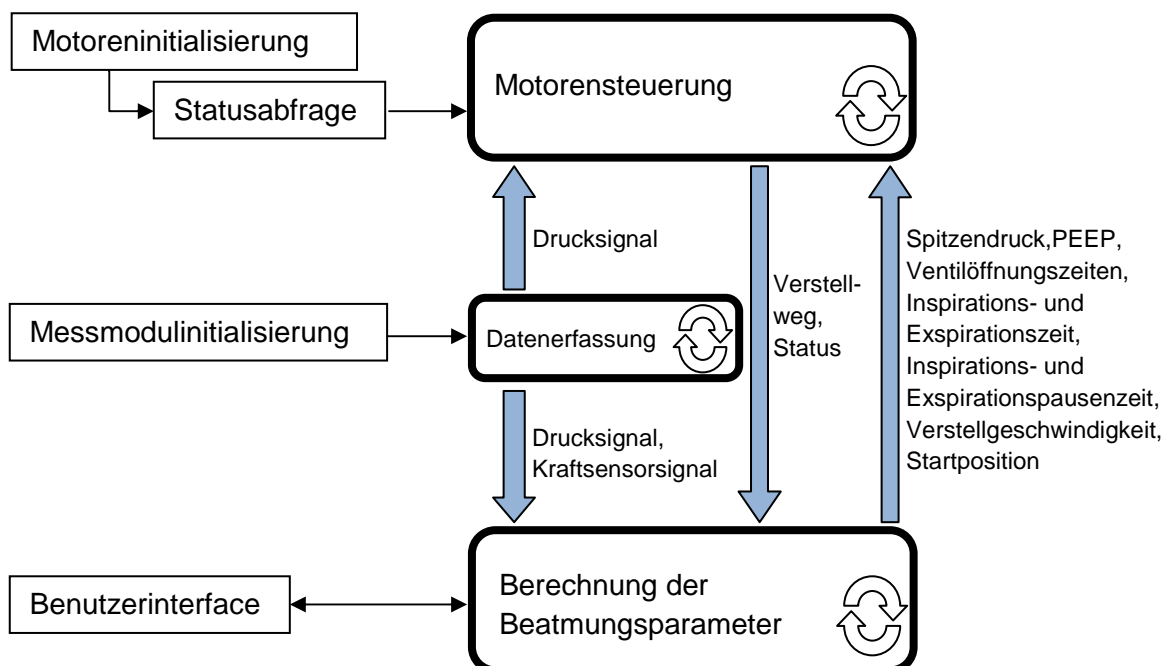
- Spritzengröße (ml): entspricht der verwendeten Spritze 1, 3, 5 und 50 ml
- Tidalvolumen (ml): entspricht dem ventilierten Atemzugvolumen pro Zyklus
- Spitzendruck (mbar): maximaler Druck bis zu dem inspiriert wird
- Beatmungsfrequenz (bpm): Anzahl der Atemzüge pro Minute
- Flow (ml/min): Volumenfluss pro Minute; beeinflusst bei der volumenkontrollierten Beatmung die Zeit, innerhalb derer das eingestellte Tidalvolumen inspiriert wird
- Rampenanstieg (sek): variiert den Anstieg des applizierten Drucksignals bei der druckkontrollierten Beatmung; je steiler, desto schneller wird der eingestellte Spitzendruck erreicht
- Insp./Exsp. Ratio: Verhältnis von Inspirations- zu Expirationszeit; einstellbar sind 1:1, 1:2 und 1:4
- PEEP (mbar): Druck bei dessen Erreichen die Expiration beendet wird

- Insp. halten: die Inspirationspause wird solange verlängert, wie diese Schaltfläche gedrückt ist, erst anschließend erfolgt die Exspiration
- Exsp. halten: die Exspirationspause wird solange verlängert, wie diese Schaltfläche gedrückt ist, erst anschließend erfolgt die Inspiration
- positiver Flow (sec): gibt bei der druckkontrollierten Beatmung die Inspirationszeit vor, während der Volumen appliziert werden kann; der Anstieg wird durch die Schaltfläche Rampenanstieg bestimmt
- Exsp. Pause (sec): Zeit nach der aktiven Exspiration, nach der erneut die Inspiration beginnt; eine entsprechende Inspirationspause ergibt sich aus den anderen Beatmungsparametern und wird automatisch berechnet

Die datenflussorientierte Programmiersprache LabView® bietet eine Vielzahl fertiger Programmbausteine zur Lösung individueller Problemstellungen. Dafür werden vorhandene Grundelemente miteinander verdrahtet, um komplexere Programmfunktionalitäten zu erzeugen. Allerdings bedeutet datenflussorientierte Programmierung, dass einzelne Elemente des Programms nur dann ausgeführt werden können, wenn alle benötigten Daten am Eingang zur Verfügung stehen. Der Vorteil liegt in der parallelen Bearbeitung von Elementen, die nicht voneinander abhängig sind. Darüber hinaus spielt auch die Bearbeitungszeit von wiederholt abzuarbeitenden Programmstrukturen eine entscheidende Rolle, so müssen einige Programmteile warten, bis andere bearbeitet wurden. Daher wurde das Steuerungsprogramm in drei getrennte Funktionsblöcke unterteilt, die parallel abgearbeitet werden können und deren Bearbeitungsdauer pro Wiederholung nicht voneinander abhängig ist. Der erste Funktionsblock behandelt die Einstellung, Änderung, Anzeige und Berechnung der Beatmungsparameter. Die hieraus ermittelten Werte werden an den zweiten Funktionsblock übergeben, welcher für die Ansteuerung der Motoren und das Schalten der Ventile zuständig ist. Der dritte Funktionsblock liest kontinuierlich die gesammelten Messdaten des Drucksensors und des Kraftaufnehmers aus und zeigt diese dem Benutzer an. Zusätzlich wird das Drucksensorsignal an den zweiten Funktionsblock übergeben, um die Motorenbewegung bei Erreichen von Grenzdrücken zu stoppen. Die grundlegende Programmstruktur ist im Bild 4.2.2 dargestellt.



Das Symbol  bedeutet die wiederholte Ausführung der Funktionsblöcke bis zum Beenden des Programms. Die blauen Pfeile kennzeichnen die Datenübergabe an andere Funktionsblöcke. Die Motoreninitialisierung, die Statusabfrage und die Messmodulinitialisierung werden einmalig beim Programmstart durchgeführt. Das Benutzerinterface wird während der Programmausführung permanent abgefragt und aktualisiert, so dass Wertänderungen an die Funktionsblöcke übergeben werden können und die aktuellen Daten aus den Funktionsblöcken angezeigt werden.



**Bild 4.2.2** Schematische Darstellung der Programmstruktur und des Datenaustausches zwischen den Funktionsblöcken. Die blauen Pfeile zeigen den Datenaustausch zwischen den Funktionsblöcken. Diese werden wiederholt und unabhängig voneinander abgearbeitet. Die schwarzen Pfeile zeigen den Programmfluss beim Starten der Software. Die Bedienelemente des Benutzerinterface werden permanent abgefragt und die Anzeigen aktualisiert.

Die Motoreninitialisierung stellt die Kommunikation zwischen dem PC und dem Motorcontroller her, indem die Einstellungen für die RS-232-Schnittstelle übergeben werden. Die bisherigen Einstellungen der Schnittstelle wurden für den Messplatzcomputer getroffen und müssen für jeden anderen PC entsprechend angepasst werden.

Die Statusabfrage ist das erste Sicherheitsfeature für das Beatmungsgerät. Wird der Controller eingeschaltet, ist die momentane Position der Motoren unbekannt. Daher müssen zunächst die Endschalterfahrten der Motoren ausgeführt werden,



damit die Nullposition und der maximale Verstellweg ermittelt werden können. Wird dies nicht gemacht, könnten die Motoren Schaden nehmen, da die Schlitten ungebremst anschlagen, oder über den maximalen Verstellweg verfahren werden und aus der Führung fallen. Die Statusabfrage erkennt, ob die Endschaltefahrt ausgeführt wurde und verhindert gegebenenfalls das Starten des Beatmungszyklus, bis die Verfahrlimits ermittelt wurden. Die Messmodulinitialisierung stellt die Kommunikation zwischen PC und dem USB 6009 Messmodul her, indem die Tasks für die Datenkanäle erstellt werden. Es werden je Datenkanal 240 Messpunkte pro Sekunde aufgenommen. Kanal eins liefert das Kraftsensormesssignal, Kanal zwei das Drucksignal. Zusätzlich werden zwei digitale Ports des USB-Moduls initialisiert, die eine jeweilige Ausgangsspannung von 5 V erzeugen können, wenn der Portpegel im Programm auf high gesetzt wird. Diese Spannung liegt dann als Gatespannung an den Transistoren an und wird zum Schalten der Magnetventile genutzt.

### **Funktionsblock 1: Berechnung der Beatmungsparameter**

Die Eingabe der Beatmungsparameter erfolgt durch den Benutzer und ist jederzeit veränderbar. Ausgehend von der eingespannten Spritze wird ein Verstellweg berechnet, den der Spritzenkolben zur Ventilation des gewählten Tidalvolumens bewegt werden muss. Durch die Wahl der Beatmungsfrequenz, des Flows für die volumenkontrollierte Beatmung, des Rampenanstieges, der positiven Flowphase und der Expirationspausenzeit für die druckkontrollierte Beatmung, ergeben sich die Zeiten für den positiven Flow, die Inspirationspause, den negativen Flow und die Expirationspause. Aus diesen ergeben sich die Kolbenverstellwege. Zusammen mit der jeweiligen Zeit folgt eine Geschwindigkeit, mit der sich die Motoren bewegen müssen. Mit einer eingestellten Beschleunigung der Motoren von  $400 \frac{\text{mm}}{\text{s}^2}$  kann die Zeit bis zum Erreichen der berechneten Geschwindigkeit vernachlässigt werden. An dieser Stelle ist das zweite Sicherheitsfeature eingebaut. Es erfolgt eine Überprüfung, ob die berechnete Geschwindigkeit, die nötig ist, um den gewünschten Verstellweg zu erreichen, unterhalb der maximal möglichen Geschwindigkeit von  $15 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$  liegt. Sollten die gewünschten Beatmungsparameter eine zu hohe Geschwindigkeit bedingen, wird die Übergabe

der Parameter an die Motorensteuerung verhindert, da es zu undefinierten Zuständen kommt und die Beatmung nicht durchgeführt werden kann. Abhilfe schafft die Verwendung von größeren Spritzen, die Verringerung des Tidalvolumens oder der Beatmungsfrequenz. Für die druckkontrollierte Beatmung kann der Rampenanstieg verringert und die positive Flowphase verlängert, bzw. die Expirationspause verkürzt werden.

Der Spitzendruck wird bei der druckkontrollierte Beatmung in mbar angegeben und definiert die Grenze, bis zu deren Erreichen inspiriert werden darf. Dieser Spitzendruck wird zusammen mit dem gemessenen Drucksignal aus dem Funktionsblock drei an die Motorensteuerung im Funktionsblock zwei übergeben. Wird der Spitzendruck erreicht, wird die Bewegung der Motoren gestoppt, sinkt der gemessene Druck wieder unterhalb des Spitzendrucks, bewegen sich die Motoren weiter. Die Motoren können somit mehrmals innerhalb des Zeitfensters den Druck nachregeln. Da mehrere Einstellungen von der Veränderung der Beatmungsparameter betroffen sein können, werden die aktuellen Parameter, mit denen ventiliert wird, zusätzlich zu den neu gewählten Parametern angezeigt. Dadurch werden die Veränderungen dem Benutzer visualisiert. Erst durch Bestätigung einer Schaltfläche werden die neuen Parameter an die Motorensteuerung übergeben. Dies ist das dritte implementierte Sicherheitsfeature der Software und dient dem Schutz des zu beatmenden Versuchstieres und der besseren Übersicht für den Benutzer.

## **Funktionsblock 2: Motorensteuerung**

Die Positioniersteuerung der MICOS-Linearmotoren erfolgt durch eine Programmiersprache, die VENUS-1 genannt wird. Eine Übersicht über alle verfügbaren Befehle und deren Syntax gehört zum Lieferumfang der Motoren dazu. Alle darin beschriebenen Kommandos können vom PC an den Controller übergeben werden. Sie werden vom Controller sequentiell verarbeitet und entsprechend in eine Motorenbewegung umgesetzt. Der Syntax ist für alle Befehle ähnlich: [Wert] [Achsennummer] [Befehl].

Beispiel für den speed-Befehl für eine Achse:

**10 1 speed**

Achse-1 wird mit 10 U/s in positive Richtung bewegt.

**-0.1 2 speed**

Achse-2 wird mit 0.1 U/s in negative Richtung bewegt.

Nachdem die Beatmungsparameter gewählt und bestätigt wurden, werden die Motoren an die Startposition gefahren. Durch das Starten der Beatmung wird eine Subroutine des Steuerprogramms als zeitgesteuerte Schleife kontinuierlich ausgeführt. Diese zeitgesteuerte Struktur ist sechsfach unterteilt und in jedem Teilbereich ist eine Zeit definiert, die vorgibt, wie lange dieser Programmteil dauert. Die Zeiten richten sich nach den Beatmungsparametern und sind benannt mit: positiver Flow-Zeit, Inspirationspause, negativer Flow-Zeit und Expirationspause. Zusätzlich gibt es jeweils einen Bereich nach der Inspirationspause und nach der Expirationspause. In diesen Bereichen kann die Inspiration bzw. die Expiration durch manuelle Eingabe gehalten werden, indem die Programmabarbeitung solange verzögert wird, bis die Weiterverarbeitung wieder manuell gestartet wird. In jedem Bereich erfolgt zuerst das Setzen der digitalen Ports und damit das Schalten der Magnetventile. Damit wird sichergestellt, dass die Flussrichtung vor dem Einsetzen der Motorenbewegung geregelt ist. Danach werden die Kommandos an die Motorsteuerung übergeben und die Motoren bewegen sich mit der gewünschten Geschwindigkeit und Richtung, solange bis die jeweiligen Zeitintervalle abgelaufen sind. Während der Expirationspause werden die Motoren in die Ausgangsposition zurückgefahren, so dass jeder Beatmungszyklus vom gleichen Startpunkt beginnt. Die Werte für die Kommandos und die entsprechenden Zeiten werden im Funktionsblock eins erstellt, geprüft und an Funktionsblock zwei übergeben. So können die Beatmungsparameter verändert werden und die Motorensteuerung setzt diese entsprechend um.

### Funktionsblock 3: Datenerfassung

Die Daten der beiden Messkanäle werden in ein Array geschrieben. Durch Indizierung dieses Arrays kann das Signal des Kraftaufnehmers und des Drucksensors getrennt ausgelesen werden. Beide Spannungssignale werden anhand von Kalibrierungskurven in die entsprechende Messgröße umgerechnet, so dass das Kraftaufnehmersignal als Gewicht in mg und das Drucksensorsignal in mbar angezeigt werden. Die numerischen Konstanten wurden aus Kalibrierungsmessungen ermittelt. Für den Kraftaufnehmer wurde die Kalibrierung schon vor Beginn dieser Diplomarbeit durchgeführt, so dass nur noch eine Überprüfung mit geeichten Gewichten durchgeführt wurde. Der verwendete Drucksensor wurde mit einem baugleichen Referenzsensor desselben Herstellers, mit angeschlossenem Monitoringsystem, kalibriert. Die dazugehörigen Kalibrierungskurven sind in Bild 4.2.3 für den nichtkalibrierten Zustand und in Bild 4.2.4 für den kalibrierten Zustand dargestellt. Für die Beatmung kleiner Labortiere ist der Druckbereich bis 30 mbar ausschlaggebend. Daher wurde die Kalibrierung für diesen Druckbereich optimiert.

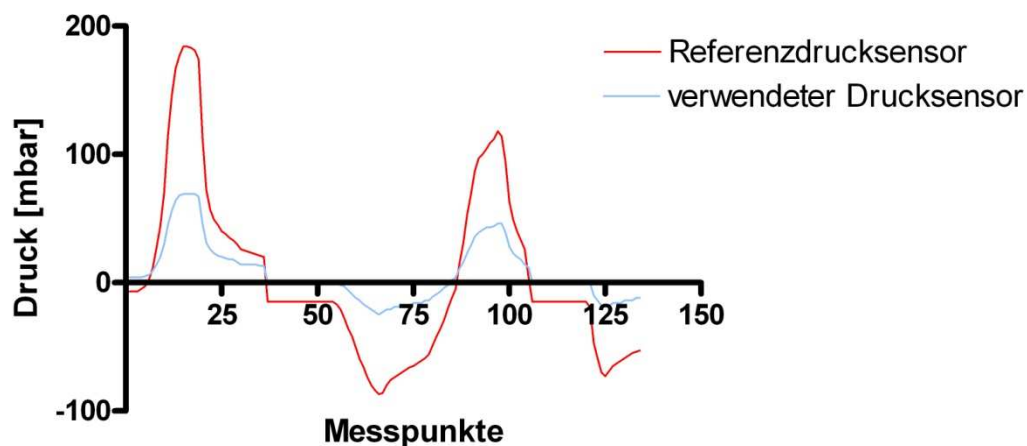


Bild 4.2.3 Gemessener Kurvenverlauf des Druckes von beiden Sensoren ohne Kalibrierung

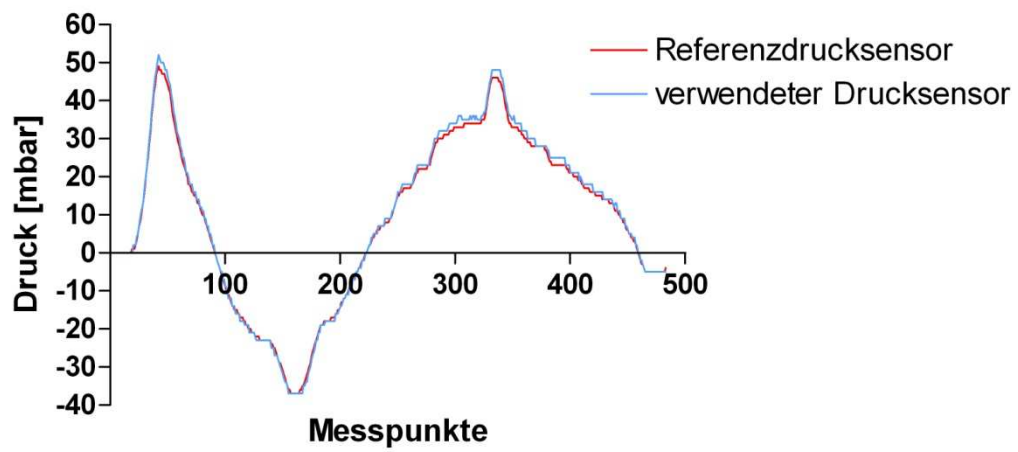
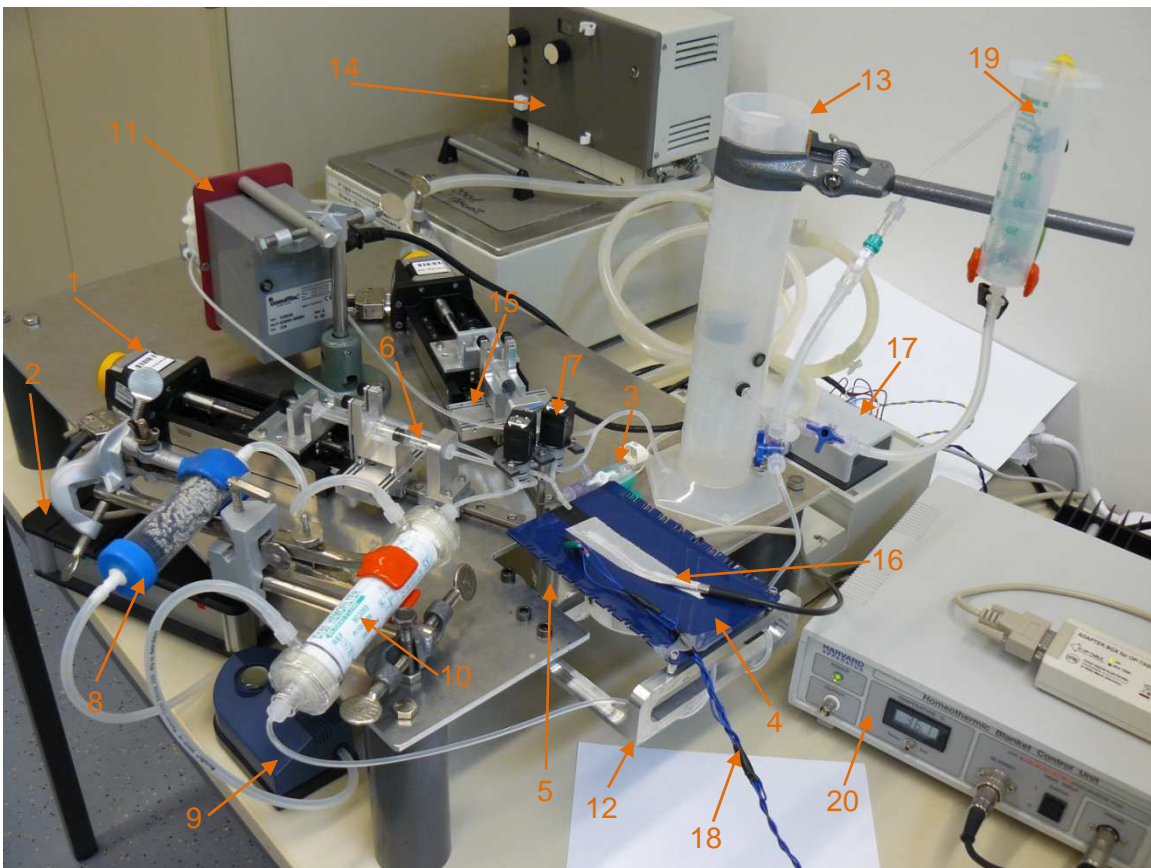


Bild 4.2.4 Gemessener Drucksignalverlauf nach der Kalibrierung

## 5. Experimentelle Validierung

Der Funktionstest des aufgebauten Beatmungsgerätes wurde im ersten Schritt an einem Phantom und im zweiten Schritt an Lungen toter Mäuse durchgeführt. Als ventiliertes Medium kamen Luft, Wasser und Perfluorodecalin zum Einsatz. Die Verwendung von Wasser wurde zunächst für die Funktionsüberprüfung als kostengünstige Alternative zu Perfluorodecalin betrachtet, was allerdings im zweiten Schritt der Validierung an Mäusungen aufgegeben wurde.

Der fertig aufgebaute Prototyp ist in Bild 5.1 zu sehen. Es ist ein transportables Gerät entstanden welches an verschiedenen Messplätzen zum Einsatz kommen kann



**Bild 5.1** Fertig aufgebauter Prototyp 1: Motor, 2: Motorcontroller, 3: Drucksensor, 4: Versuchsliege beheizbar, 5: Kraftaufnehmer, 6: Spritze, 7: Magnetventil, 8: Atemkalk, 9: Gas-Membranpumpe, 10: Oxygenator, 11: Peristaltikpumpe, 12: Messplatzauflage, 13: doppelwandiges Reservoir, 14: Thermostat mit Pumpe, 15: Spritzeneinspannung, 16: Temperaturfühler, 17: Elektronikschaltung, 18: EKG-Elektroden, 19: externes Flüssigkeitsreservoir, 20: Temperatursteuerung für Versuchsliege (4)

## 5.1 Phantommessungen

Ein adäquates Lungenphantom für die Simulation einer Mäuselunge stand für die Versuche nicht zur Verfügung. Daher wurde ein Provisorium, bestehend aus einem Gummisauger für Pasteurpipetten, verwendet. Diese Sauger bestehen aus transparentem, sehr weichem Naturkautschuk mit einem Gesamtvolumen von 3 ml. Durch die spezielle Form und die Elastizität des Materials wird die Ausgangslage selbstständig nach der Dehnung wieder eingenommen, wodurch die Simulation einer Lungencompliance möglich wird.



**Bild 5.1.1** Links: Gummisauger für Glaspipetten aus Naturkautschuk, rechts: fertiges Phantom

Die realen Atemwegswiderstände der Lunge hängen vom Durchmesser und dem Zustand des bronchialen Systems ab. Dies lässt sich nicht ohne weiteres nachbilden. Um dem Ventilationsmedium dennoch einen gewissen Flusswiderstand entgegenzusetzen, wurden die Gummisauger mit Schaumstoff gefüllt.

Bild 5.1.2 zeigt die gemessene Druckkurve bei der volumenkontrollierte Beatmung des Phantoms mit Luft und zwei unterschiedlichen Beatmungsfrequenzen. Das eingestellte Tidalvolumen betrug während des gesamten Versuchs 0,2 ml. Der PEEP wurde von 4 mbar auf 3 mbar und die Atemfrequenz von 120 bpm auf 50 bpm herabgesetzt. Vergleicht man den Kurvenverlauf mit den typischen Kennlinien aus Bild 2.3.1, erkennt man deutlich das Muster für die volumenkontrollierte Beatmung, mit ansteigendem Druck während der Inspiration, anschließendes inspiratorisches Plateau während der Inspirationspause und abschließendem Abfall auf PEEP-Niveau und darauf folgender Expirationspause.

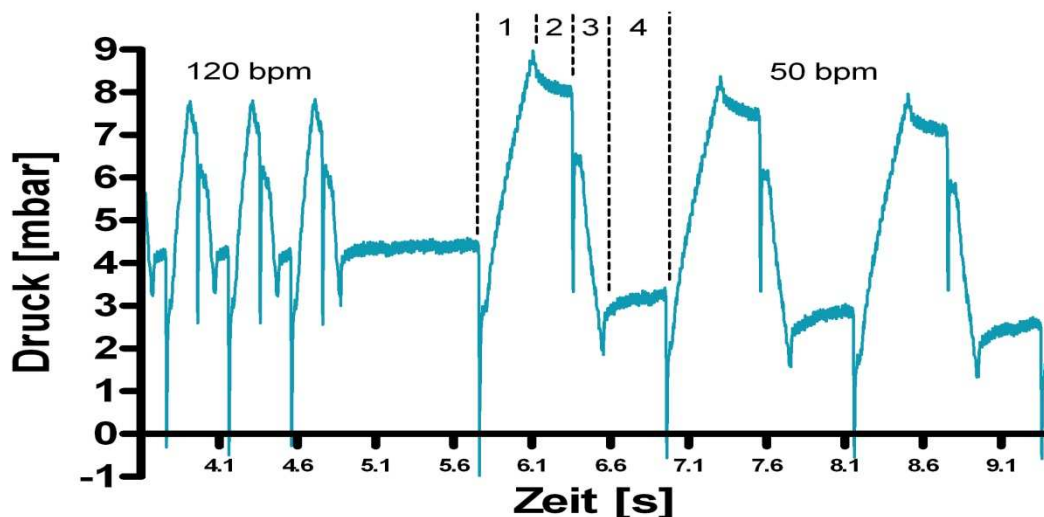


Bild 5.1.2 Gemessene Druckkurve während der Beatmung des Phantoms mit Luft; 1: positive Flowphase während der Inspiration, 2: Inspirationspause, 3: negative Flowphase während der Expiration, 4: Expirationspause

Die Peaks im Druckverlauf entstehen aufgrund des Schaltverhaltens der beiden Ventile, jeweils beim Umschalten von Expirationspause zu Inspiration und Inspirationspause zu Expiration. Ihre Amplitude ist stark vom verwendeten Ventilationsmedium abhängig, wie die Druckkurven für Wasser und Perfluorodecalin zeigen. Die signifikant stärkere Ausprägung der Druckamplitude bei Wasser und Perfluorodecalin erklärt sich durch die Inkompressibilität flüssiger Medien. Daher führen vor allem schnelle Bewegungen wie die Ventilschaltvorgänge und kurze Fahrbewegungen der Motoren zu Druckspitzen. In Bild 5.1.3 ist die Druckkurve mit Wasser als Ventilationsmedium für die volumenkontrollierte Beatmung und in Bild 5.1.4 für die druckkontrollierte Beatmung dargestellt. Der erwartete Kurvenverlauf ist für beide Beatmungsmodi gut zu erkennen (vergleiche Bild 2.3.1). Typischerweise entfällt bei der druckkontrollierten Beatmung das Absinken des Druckes auf das inspiratorische Plateau während der Inspirationspause. Allerdings kann der Druckabfall während der Expiration nicht mehr als exponentiell beschrieben werden. Die Begründung liegt in der Modifikation des Schlauchsystems, um die auftretenden Druckspitzen während der Ventilschaltvorgänge zu mindern. Dafür wurde jeweils ein Einwegeventil in den Inspirations- und Expirationszweig gebracht. Da diese Ventile allerdings eine Mindestdruckdifferenz zum Öffnen benötigen, verzögert sich die Expiration. Zusätzlich wird der Volumenfluss aufgrund der Bauweise



begrenzt, sodass der Druck annähernd linear statt exponentiell abfällt. Der eingestellte PEEP von 5 mbar wird mit diesen Ventilen nicht erreicht. Darüber hinaus erhöht sich, speziell bei der Beatmung von Mäuselungen mit Tidalvolumina von 0,1 - 0,2 ml, das ventilierte Totraumvolumen durch beide Ventile signifikant um etwa 80 %. Daher wurden bei den Versuchen mit Perfluorodecalin an den isolierten Lungen die auftretenden Druckspitzen in Kauf genommen, da sich gezeigt hat, dass die Flüssigkeitsfüllung der Lunge bei Verwendung der Ventile nicht möglich ist.

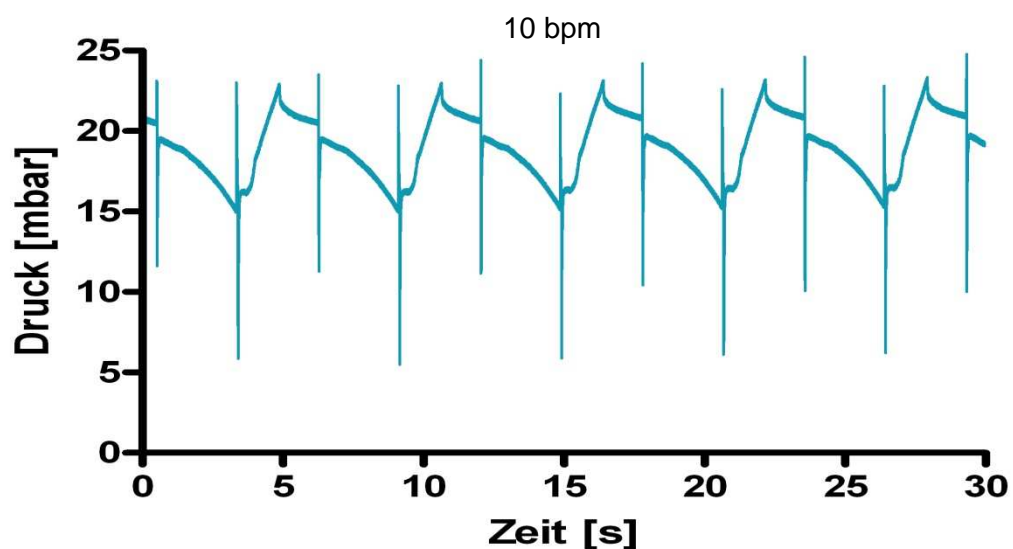


Bild 5.1.3 Volumenkontrollierte Beatmung des Phantoms mit Wasser unter Verwendung der Einwegeventile mit 10 Atemzügen pro Minute (der PEEP von 5 mbar wird nicht erreicht)

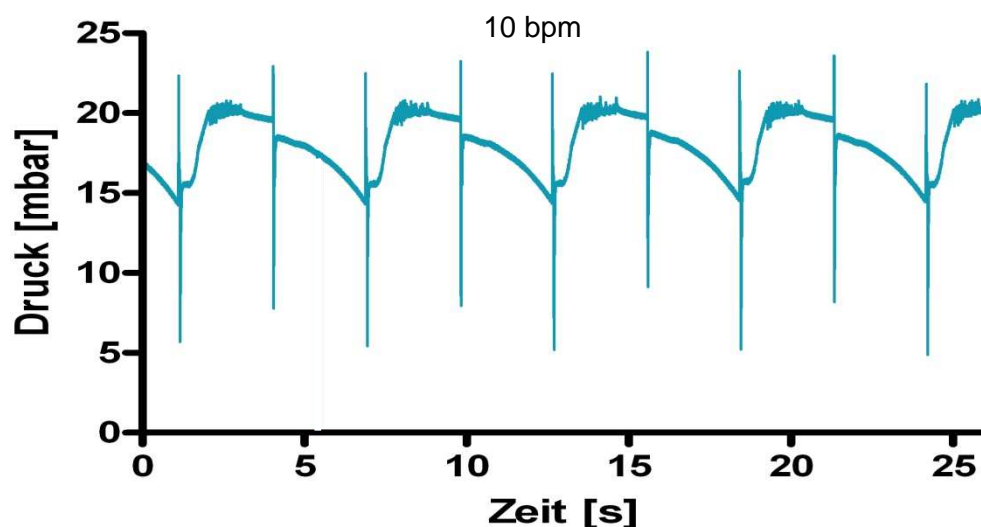
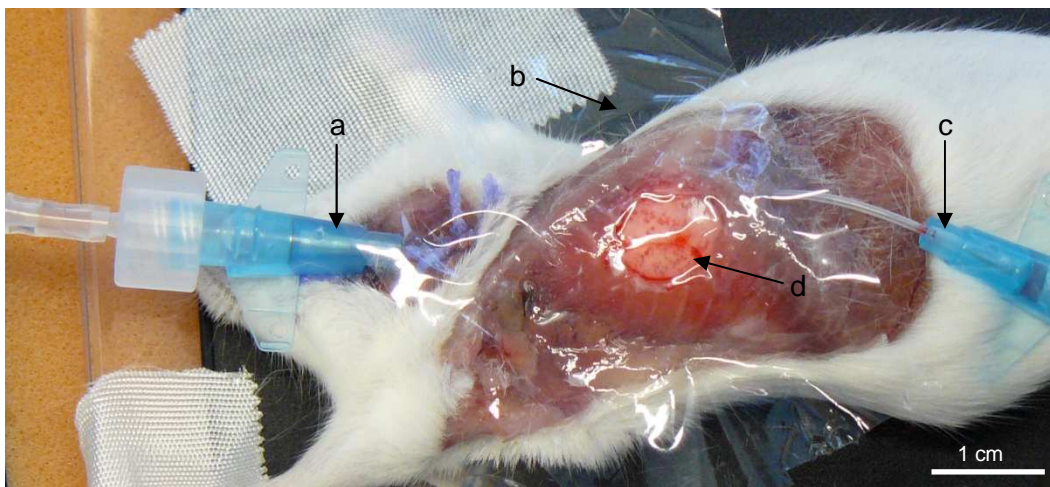


Bild 5.1.4 Druckkontrollierte Beatmung des Phantoms mit Wasser unter Verwendung der Einwegeventile mit 10 Atemzügen pro Minute (der PEEP von 5 mbar wird ebenfalls nicht mehr erreicht)

## 5.2 Ex vivo Beatmung von Mäuselungen

Die Beatmung für die ex vivo Versuche erfolgt an toten Mäusen. Diese werden erst narkotisiert und anschließend getötet. Nachdem die Tracheotomie und die Präparation des Thoraxfensters für die OCT-Bildgebung abgeschlossen sind, erfolgt der Anschluss an das Beatmungsgerät. Bild 5.2.1 zeigt die fertig präparierte Maus mit endotrachealem Tubus, Thoraxfenster und transparenter Membran als Pleuraersatz.



**Bild 5.2.1** Fertig präparierte Maus; a: endotrachealer Tubus, b: künstliche Pleura, c: Katheter zur Unterdruckanbindung der Lunge an den künstlichen Pleuraersatz, d: Thoraxfenster mit freigelegter Lunge für die OCT-Bildgebung

Die Verwendung von Wasser als Testmedium für die Ventilation wurde nach dem ersten Versuch aufgegeben, da die entstandenen Atemwegsdrücke über einen sehr kurzen Zeitraum zu einer massiven Schädigung des Lungengewebes geführt haben und damit keinerlei Aussage über die Funktionalität des Beatmungsgerätes möglich war. Im Gegensatz zu den Phantomversuchen, reduziert sich bei der Ventilation von Mäuselungen der Innendurchmesser des bronchialen Systems pro Atemwegsgeneration immer stärker. Aufgrund der hohen Oberflächenspannung und des geringen Spreitungskoeffizienten von Wasser, entstehen die hohen pulmonalen Atemwegsdrücke. Im Gegensatz dazu, eignet sich Perfluorodecalin, aufgrund seiner chemischen Eigenschaften, wie erwartet wesentlich besser für die Ventilation. Bild 5.2.2 zeigt eindrucksvoll den Unterschied beider Flüssigkeiten, bezogen auf das Verhalten an Grenzflächen.

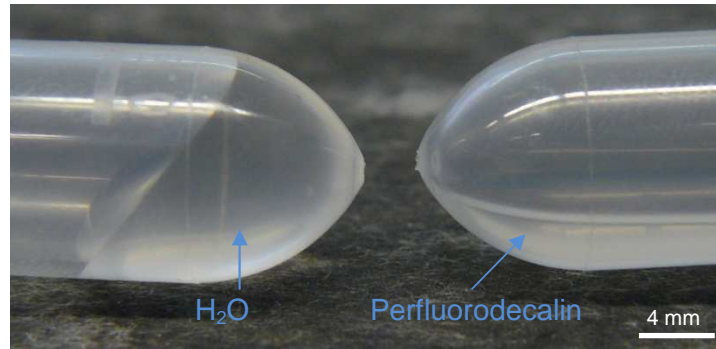


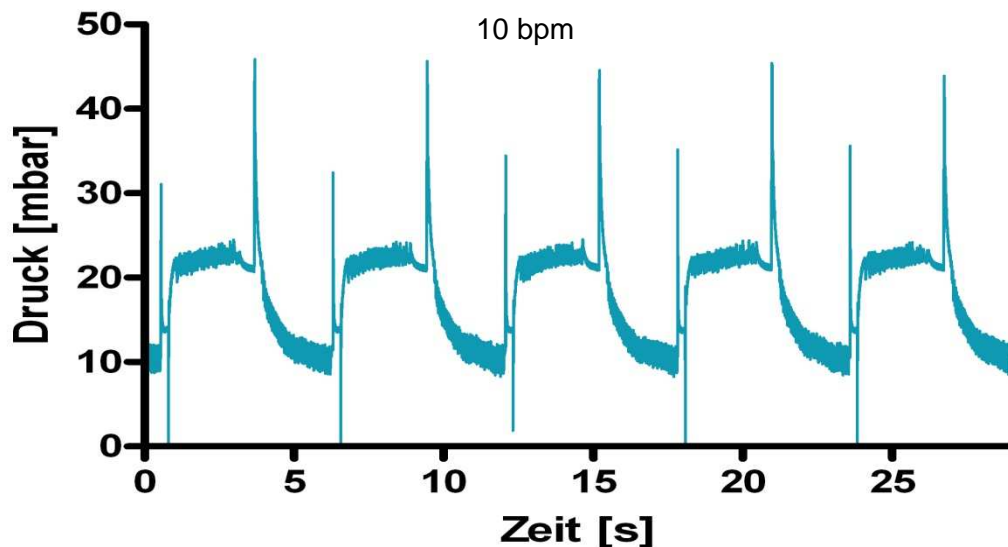
Bild 5.2.2 Verhalten von Wasser (links) und Perfluorodecalin (rechts) an Grenzflächen

Dies hat sich auch bei der manuellen Applikation von Wasser und Perfluorodecalin mittels einer 1 ml Spritze bestätigt. Während praktisch kein Wasser über den endotrachealen Tubus in die Lunge gepumpt werden konnte, liefen etwa 0,1 ml Perfluorodecalin allein aufgrund der Schwerkraft und der geringen Oberflächenspannung in die Lunge.

Zum Schutz des Lungengewebes wurden die Versuche mit Perfluorodecalin mit der druckkontrollierte Beatmung durchgeführt. Der gemessene Druckverlauf ist in Bild 5.2.3 dargestellt. Wie in Kapitel 5.1 angesprochen, sind die Druckspitzen während der Ventilschaltvorgänge wesentlich stärker ausgeprägt als bei der Ventilation von Luft bzw. bei der Verwendung der Einwegeventile im inspiratorischen und expiratorischen Zweig. Die Beobachtung der Lungen während der Versuche und die anschließende Untersuchung der gesamten Lunge nach Beendigung haben keine erkennbaren Gewebeveränderungen aufgrund dieser Drucksprünge gezeigt. Es kann vermutet werden, dass die Druckspitzen im Schlauchsystem und den oberen Atemwegen teilweise absorbiert und stark vermindert werden, so dass sie die kleinsten Verzweigungen und das empfindliche Alveolargewebe des bronchialen Systems nicht mehr erreichen. Allerdings könnte eine sichtbare Schädigung auch erst mit zunehmender Versuchszeit offensichtlich werden.

Endgültige Abhilfe zur Vermeidung solcher Druckspitzen könnte durch Austausch der Ventile geschaffen werden. Elektrisch betriebene Proportionalventile, wie sie in konventionellen Beatmungsgeräten verwendet werden, könnten dafür die richtige Alternative sein. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Ventilen besitzen Proportionalventile nicht nur zwei Schaltzustände bei denen die

Anschlüsse entweder vollständig geöffnet oder vollständig geschlossen sind, sonder sie ermöglichen einen proportionalen Anstieg bzw. Abfall der Durchflussmenge. Dadurch würde es bei den Schaltvorgängen nicht mehr zum abrupten Druckausgleich und den damit verbundenen Druckpeaks kommen. Diese Idee soll in der weiterführenden Arbeit umgesetzt werden.



**Bild 5.2.3** Gemessene Druckkurve einer druckkontrollierten Flüssigkeitsbeatmung an der Mäuselunge. Die Druckanstiegpeaks entstehen beim Abklemmen des Inspirations- bzw. Expirationszweiges durch die Ventile. Der Druckabfallpeak wird durch das Öffnen des Inspirationszweiges verursacht.

In Bild 5.2.4 ist eine Detailansicht des gemessenen Druckkurvenverlaufs dargestellt. Die Oszillationen des Drucksignals während der Inspiration und der Expiration entstehen nur bei der druckkontrollierten Beatmung. Wird während der Inspiration der eingestellte Spitzendruck erreicht, stoppt der Motor. Fällt der Druck anschließend aufgrund der Verteilung der Flüssigkeit in den Alveolen wieder unterhalb des Spitzendruckes, fährt der Motor wieder an. Die Druckkurve steigt insgesamt in diesem Bereich leicht an, da die hohe Beschleunigung der Motoren zu einem Überschwingen des Drucksignals führt, woraus bei zunehmender Flüssigkeitsfüllung ein steigender Gesamtdruck folgt. In gleicher Weise sind die leicht abfallenden Oszillationen während der Expiration bei Erreichen des PEEP-Niveaus zu erklären. Durch Variation der Beschleunigung und der Verfahrensgeschwindigkeit der Motoren während dieser Zeitabschnitte, könnte ein gleichmäßiger und geglätteter Kurvenverlauf erreicht werden. Die Umsetzung

dieser reinen Softwarelösung konnte allerdings nicht bis zum Ende dieser Diplomarbeit realisiert werden und steht ebenfalls für die zukünftige Projektfortführung an.

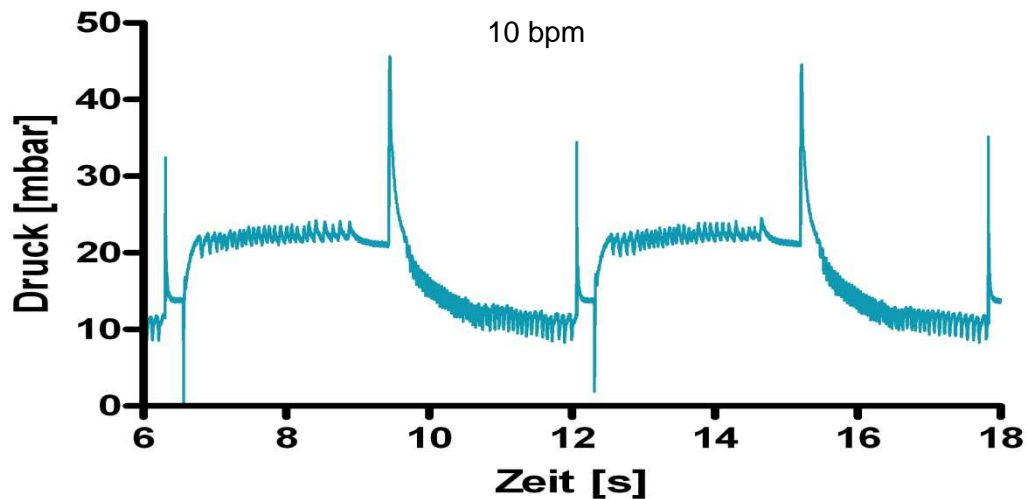


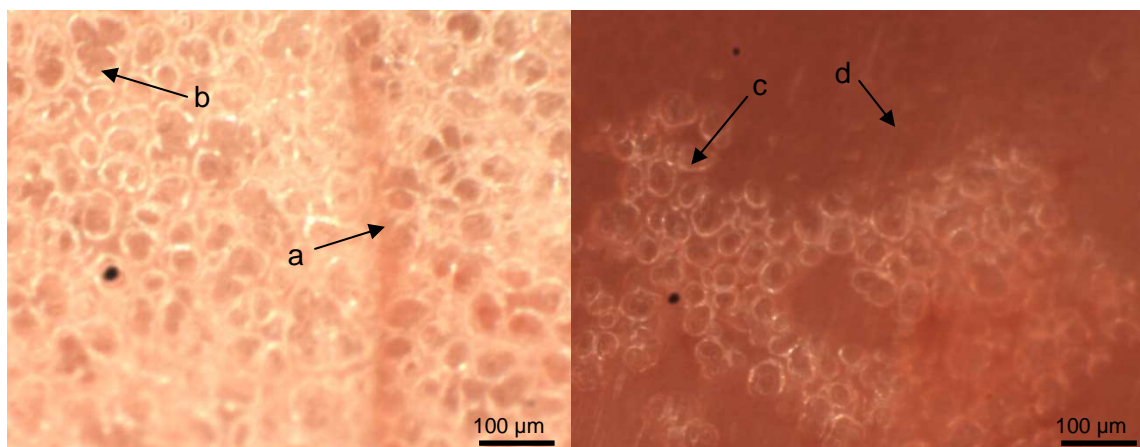
Bild 5.2.4 Detailansicht des gemessenen Drucksignals von Bild 5.2.3 mit den auftretenden Oszillationen aufgrund des Regelverhaltens der Steuerung

Die bipolare Ausbildung der beiden Druckpeaks nach der Expiration entsteht durch die Ventilsteuerung. Nach erfolgter Expiration werden beide Ventile geschlossen (Druckanstieg), um innerhalb der Expirationspause beide Spritzenkolben in die Ausgangsposition zurückzufahren. Anschließend beginnt die Inspiration mit Öffnung des Inspirationszweiges (Druckabfall).

Wie beschrieben wird die Lunge zunächst mit 100 % Sauerstoff gespült. Nach 5 bis 10 Minuten erfolgt die Umstellung auf die vollständige Flüssigkeitsbeatmung. Zur Überprüfung der Flüssigkeitsfüllung wird der OCT-Messkopf über das Thoraxfenster geschwenkt. Da zunächst die rückwärtsliegenden Lungenbereiche mit Flüssigkeit gefüllt werden, dauert es eine gewisse Zeit, bis sich erste Veränderungen bei den beobachteten Lungenbläschen im oberen Bereich zeigen. Dies tritt nach etwa 15 - 20 Minuten ein. Diese Veränderungen zeigen sich sowohl im IVM-Bild, als auch im OCT-Schnittbild, jedoch auf unterschiedliche Weise. In den intravitalmikroskopischen Aufnahmen können luftgefüllte Bereiche, umgebendes Gewebe und Blutgefäße aufgrund der Brechungsindexunterschiede erkannt werden, ohne allerdings eine Zuordnung treffen zu können aus welcher

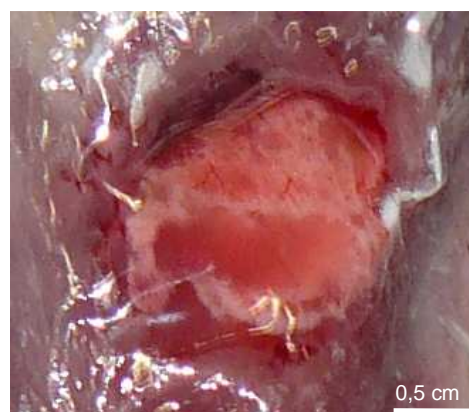


Tiefe die dargestellten Reflexe stammen. Während der Flüssigkeitsfüllung gleicht sich der Brechungsindex in den Lungenbläschen an den des umgebenden Gewebes so weit an, dass der Kontrast im IVM-Bild sehr stark abnimmt. Die Strukturen sind kaum noch zu erkennen, was daher als Nachweis für die erfolgreiche Flüssigkeitsfüllung verwendet werden kann. Der auftretende Unterschied ist in Bild 5.2.5 gut zu sehen. Während im linken Bildbereich die luftgefüllten Alveolen klar abgrenzbar sind, verschwindet der Kontrast im rechten Bildteil stellenweise vollständig.



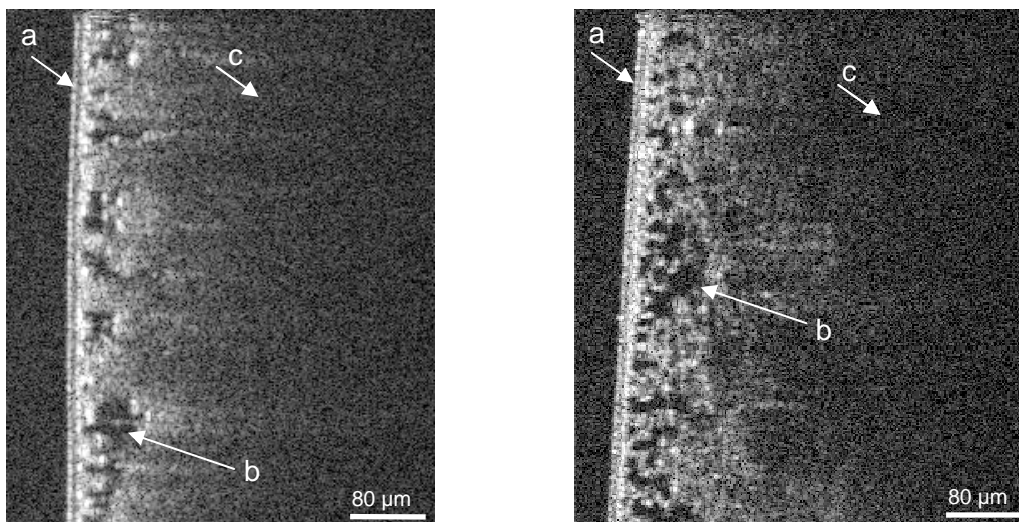
**Bild 5.2.5** Links: vollständig mit Luft gefüllter Lungenbereich; rechts: überwiegende Flüssigkeitsfüllung der Lunge, nur wenige luftgefüllte Alveolen sind noch zu erkennen; a: Lungenlappengrenze, b: luftgefüllter Alveolencuster, c: luftgefüllte Alveole, d: vollständig flüssigkeitsgefüllter Bereich

Bild 5.2.6 zeigt die gelungene Flüssigkeitsfüllung über fast den gesamten Bereich des präparierten Thoraxfensters. Die basalen Bereiche der Lunge sind vollständig gefüllt, was aber nur nach der Lungenentnahme sichtbar wird.



**Bild 5.2.6** Die klaren Bereiche sind vollständig mit Flüssigkeit gefüllt; in einigen oberflächennahen Bereichen befindet sich noch Luft.

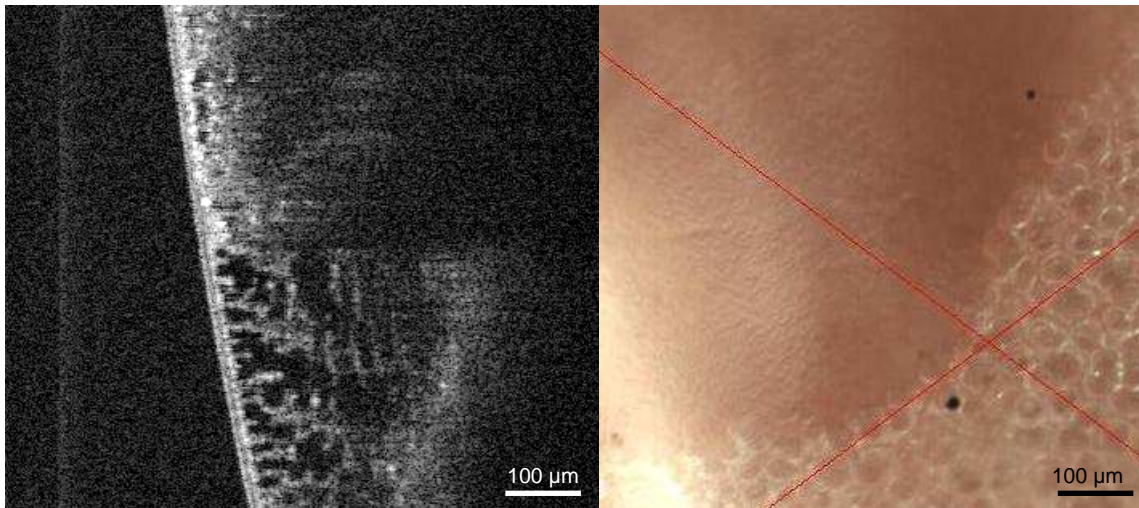
In den Schnittbildern der OCT wirkt sich die Flüssigkeitsfüllung, im Gegensatz zu den IVM-Bildern, vorteilhaft aus. Aufgrund des geringen Brechungsindexunterschiedes des Perfluorodecalins und des umgebenden Gewebes, kann die nahinfrarote Strahlung wesentlich tiefer ins Gewebe eindringen. Die Streuung erfolgt an Grenzflächenübergängen weniger diffus, so dass mehr Strahlung im gleichen Strahlengang wie das eingestrahlte Licht zurückkommt und zur Bildgebung beiträgt. Da es im Perfluorodecalin keine Streuzentren gibt, wird der Kontrast zum Gewebe wesentlich erhöht. Daraus folgt eine Ansicht mit erhöhter Eindringtiefe und klarer abgegrenzten Strukturen wie es im Bild 5.2.7, im Vergleich zu einer luftgefüllten Aufnahme, zu sehen ist. Die Schnittbilder sind um 90 ° nach links gedreht. Der OCT-Strahlengang verläuft demnach von links nach rechts.



**Bild 5.2.7 Links: luftgefüllte Alveolen;  
a: künstliche Pleura; b: alveoläre Bereiche; c: tiefere Gewebeschichten**

**rechts: flüssigkeitsgefüllte Alveolen**

Bild 5.2.8 zeigt noch einmal deutlich den Unterschied von luftgefüllten und flüssigkeitsgefüllten Bereichen anhand eines OCT-B-Scans und der dazugehörigen IVM-Aufnahme.

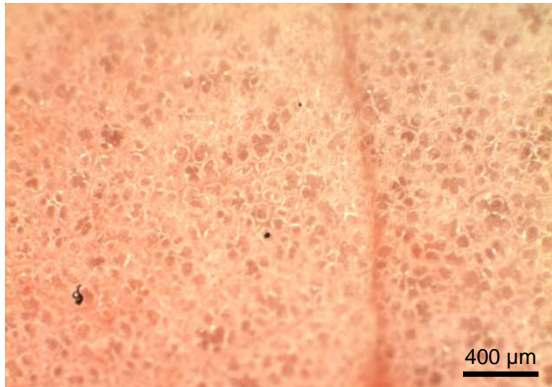


**Bild 5.2.8** Links: OCT-Schnittbild mit luftgefülltem (oben) und flüssigkeitsgefülltem (unten) Bereich; rechts IVM-Aufnahme. Der Übergang von luft- zu flüssigkeitsgefüllten Bereichen ist scharf abgegrenzt.

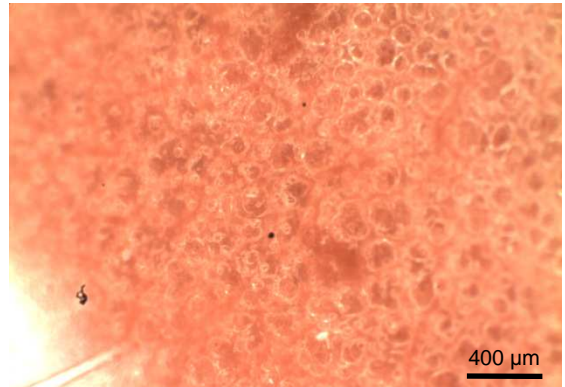
Bisherige Versuche wurden über ein bis zwei Stunden durchgeführt. Dabei hat sich gezeigt, dass die Flüssigkeitsfüllung im beobachteten Bereich nach 15 - 20 Minuten eingesetzt hat, nach 40 Minuten sind ca. 80 % des beobachteten Bereiches vollständig gefüllt. In den folgenden Bildserien 5.2.9a und 5.2.9b ist der Verlauf eines Versuches über 65 Minuten dargestellt. Zuerst erfolgte die Flüssigkeitsbeatmung direkt nach der Sauerstoffspülung. Nach 40 Minuten wurde auf Luftbeatmung umgestellt. Man erkennt vor allem in den IVM-Aufnahmen, dass flüssigkeitsgefüllte Bereiche wieder mit Luft versorgt werden.

Die OCT-Schnittbilder lassen ebenfalls den Versuchsverlauf erkennen. Die Eindringtiefe nimmt bei Verwendung des Perfluorodecalins zu und die einzelnen Alveolen sind hoch aufgelöst und deutlich unterscheidbar. Nach der Umstellung auf Luftventilation erkennt man die Verringerung der Eindringtiefe und die häufiger auftretenden hellen Reflexe an den Grenzflächen einzelner Alveolen. Diese Reflexe entstehen, wenn sehr viel Licht, aufgrund der Brechungsindexunterschiede, zurückgestreut wird. Sie sind häufig ein Anzeichen für luftgefüllte Bereiche im Lungengewebe.

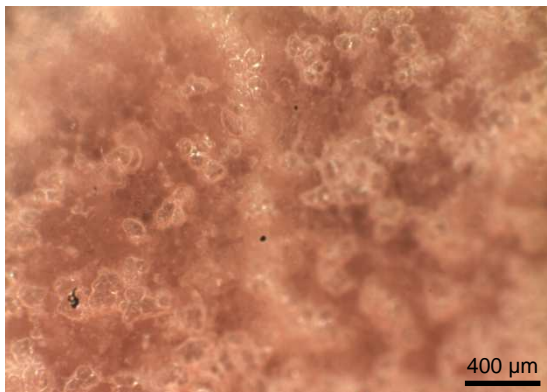




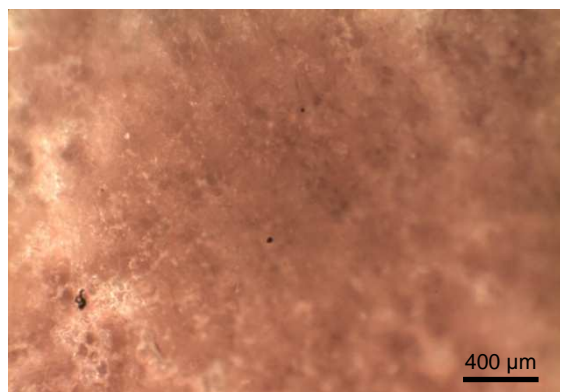
Luftfüllung zu Versuchsbeginn



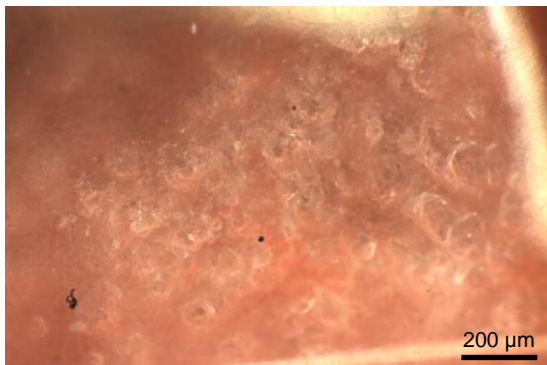
Perfluorodecalin nach 5 min



Perfluorodecalin nach 15 min



Perfluorodecalin nach 22 min

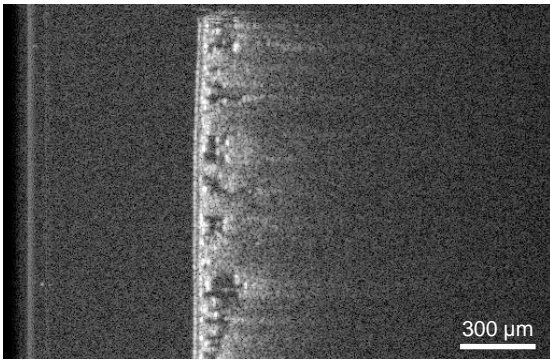


Nach 40 min Umstellung auf Luftventilation

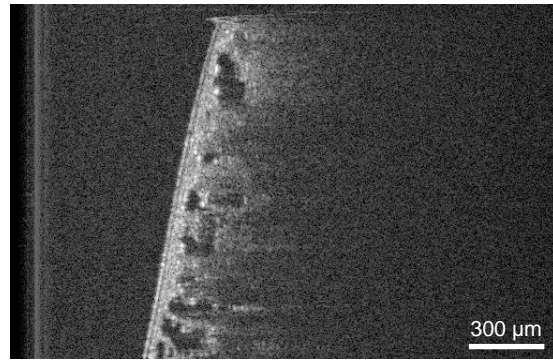


Luft nach 65 min

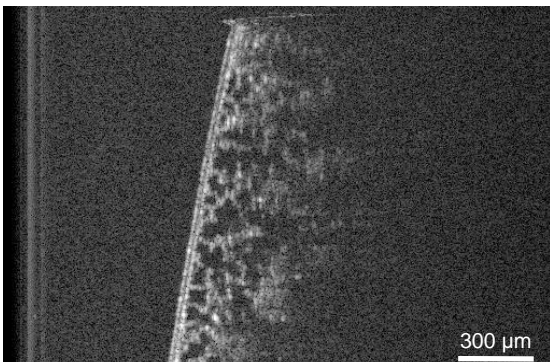
**Bildserie 5.2.9a IVM-Bilder einer Untersuchung über 65 Minuten. Beginnend mit Flüssigkeitsbeatmung wurde nach 40 Minuten auf Luftbeatmung umgestellt. Die Flüssigkeitsfüllung und die erneute Luftfüllung sind während des zeitlichen Verlaufs gut zu erkennen.**



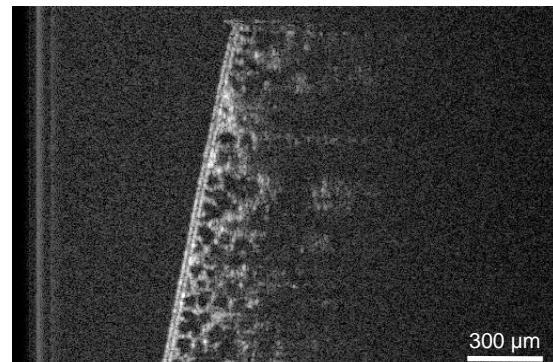
Luftfüllung zu Versuchsbeginn



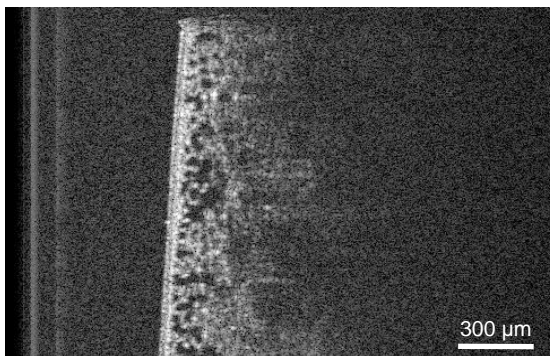
Perfluorodecalin nach 5 min



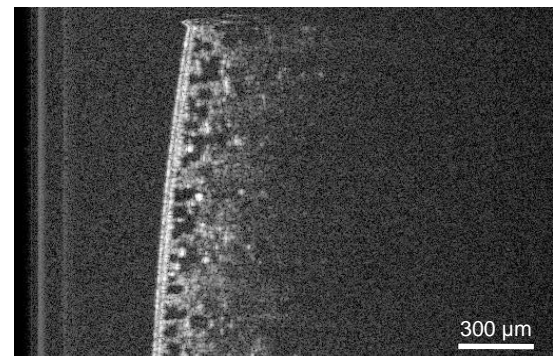
Perfluorodecalin nach 15 min



Perfluorodecalin nach 22 min



Nach 40 min Umstellung auf Luftventilation



Luft nach 65 min

**Bildserie 5.2.9b** OCT-Schnittbilder parallel aufgenommen zu den IVM-Bildern der Bildserie 5.2.9a. Die Flüssigkeitsfüllung zu Versuchsbeginn ist gut zu erkennen. Nach dem Umstellen auf Luftbeatmung nimmt die Eindringtiefe der nahinfraroten Strahlung im Gewebe wieder deutlich ab.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde ein Beatmungsgerät für kleine Labortiere entwickelt, welches es ermöglicht, sowohl konventionelle Beatmung als auch vollständige Flüssigkeitsbeatmung in volumenkontrolliertem oder druckkontrolliertem Modus durchzuführen. Der Wechsel des Beatmungsmediums kann im laufenden Betrieb vollzogen werden, so dass auch Mischformen aus konventioneller Beatmung und vollständiger Flüssigkeitsbeatmung realisiert werden können. Das erstellte Steuerungsprogramm erlaubt die Einstellung und Veränderung verschiedenster Beatmungsparameter und gibt entsprechende Informationen an den Benutzer zurück. Darüber hinaus ist es für zukünftige Aufgaben beliebig erweiterbar. Es hat sich gezeigt, dass der entwickelte Prototyp die gestellten Anforderungen, im Rahmen der bisherigen Evaluierungsversuche am Phantom und den isolierten Mäuselungen, vollständig erfüllt. Mittels der OCT- und IVM-Bildgebung konnte nachgewiesen werden, dass die Flüssigkeitsbeatmung mit diesem Gerät realisiert werden kann. Darüber hinaus bleibt die Funktionalität des Beatmungsgerätes über die Versuchszeit von zwei Stunden ausnahmslos und ohne Einschränkung erhalten. Die verwendeten Komponenten und die selbst konstruierten Bauteile halten den thermischen und mechanischen Belastungen, ohne erkennbare Verschleißerscheinungen, stand, so dass das erstellte Gesamtkonzept für die Langzeitversuche geeignet erscheint.

Für die zukünftige Weiterführung dieser Arbeit sind vor allem drei konstruktive Aspekte denkbar. Dazu gehört die Überarbeitung der Ventilauswahl zur Flussrichtungsregulierung, um den Verlauf des applizierten pulmonalen Druckes beim Umschalten zwischen inspiratorischem und expiratorischem Zweig ohne Drucksprünge zu realisieren. Die Verwendung von Proportionalventilen könnte die gewünschte Lösung darstellen.

Der zweite Aspekt betrifft die Gestaltung des Gesamtaufbaus. In Hinblick auf die spätere Anwendung bei Laborversuchen, ist eine Umsetzung als Kompaktgerät erstrebenswert. Dazu müssen in erster Linie die Motoren und deren Controllereinheit ersetzt werden, da diese Komponenten den meisten Platz beanspruchen.

Der dritte Aspekt ergibt sich aus dem Wechsel des Beatmungsmediums. Da dieser momentan manuell durch Öffnen des Schlauchsystems erfolgt, sollte diese Aufgabe zukünftig automatisiert werden. Durch zusätzliche Magnetventile könnte eine Flussrichtungssteuerung erfolgen, sodass der Wechsel des Beatmungsmediums per Schaltfläche in der Steuersoftware initialisiert werden kann.

Für die Etablierung des Beatmungsgerätes im Laboreinsatz stehen ebenfalls weiterführende Aufgaben an. Zunächst muss die Kontrolle der Atemgaszusammensetzung und der Funktionalität des Membranoxygenators, bei der Verwendung von Perfluorodecalin, erfolgen. Darüber hinaus muss der tatsächliche Gehalt an gebundenem Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid im PFC gemessen werden, um den ausreichenden Gastransport für Versuche an lebenden Tieren garantieren zu können. Die Erhaltung der physiologischen Blutgaszusammensetzung kann abschließend nur durch Blutgasanalysen von lebenden Versuchstieren zu verschiedenen Zeitpunkten endgültig bestimmt werden. Während der in-vivo-Versuche muss die fehlerfreie Funktionalität über den Versuchszeitraum nachgewiesen werden. Anschließend müssen Versuche mit verschiedenen Tidalvolumina der Versuchstiere durchgeführt werden, um auch hierfür den Funktionsnachweis zu erbringen. Die Wiederaufbereitung von verwendeten Perfluorodecalin ist ebenfalls eine offene Aufgabenstellung der nachgegangen werden muss, da beispielsweise die Auswirkungen von Bakterien und Proteinen, die in die Flüssigkeit übergegangen sind, noch nicht untersucht wurden. Da sich die Aufgabenstellung dieser Diplomarbeit im Rahmen der Lungenbildgebung ergeben hat, sollen die dazugehörigen medizinischen Fragestellungen bei der fortführenden Arbeit beantwortet werden. Dazu gehören beispielsweise die Auswirkungen der Flüssigkeitsfüllung auf die Lungendynamik und die Surfactantschicht des alveolären Gewebes. Ebenso können die Auswirkungen verschiedener Beatmungsmuster und Ventilationsmanöver (z. B. Recruitment) auf geschädigte Lungenbereiche untersucht werden. Weiterführende Fragestellungen könnten sich mit der Möglichkeit des gezielten Medikamententransports über das flüssige Ventilationsmedium und der anti-inflammatorischen Wirkung der Perfluorocarbone beschäftigen.



# IV. Anlagen

## Inhaltsverzeichnis

Bauteilliste.....VII

Zeichnungssatz.....IX

Datenblätter.....XVIII

## Bauteilliste

Bauteil	Bezeichnung	Hersteller	Anzahl
<b>Mechanische Bauteile:</b>			
Adapter für 1 ml Spritze			2
Atemkalk	Intersob Plus 2180	Intersurgical	
Atemkalkbehälter			1
Controller	SMC corvus eco	MICOS GmbH	1
Controllerkabel	RS 232 / USB	MICOS GmbH	1 / 2
doppelwandiges Reservoir			1
Dreiwegehahn		Carl Roth	2
Drucksensor		B. Braun	1
Führungsschiene		IGUS	2
Führungsschlitten		IGUS	4
Führungszwinge links			2
Führungszwinge rechts			2
Gaspumpe			1
Gestänge			
Klemmschiene			2
Kraftaufnehmer	U1A	hbm	1
Kraftsensorhalterung			1
Luer-Anschluss	Luer-Anschluss männlich	Carl Roth	6
Luer-Anschluss	Luer-Anschluss weiblich	Carl Roth	5
Messmodul	USB 6009	NI	1
Messplatzhalter			1
Motor	LS-65	MICOS GmbH	2
Motorkabel		MICOS GmbH	2
Netzteil	12 V Gleichspannungsnetzteil	Voltcraft	1

Oxygenator	Hohlfaser-Membranoxygenator	Harvard Apparatus	1
Peristaltikpumpe	Zweikanal-Peristaltikpumpe	ISMATEC	1
Rändelschraube	M3		8
Rändelschraube	M6		2
Silikonschlauchsystem	ID 1,98 mm OD 3,18 mm; 50 Shore	Carl Roth	1
Schraubzwinde			3
Spannblech			4
Spritze	1, 3, 5, 50 ml Perfusorspritze	B. Braun	2
Spritzenanschlag			2
Thermostat		Funke medingen	1
USB-Kabel			1
Ventil	Micro-Schlauchquetschventil	Asco Scientific	2
Verbindungselemente	diverse Schrauben		
Versuchsunterlage			1
Y-Verbinder	Rotilabo®-Mini-Schlauchverbinder	Carl Roth	4
<b>Elektrische Bauteile:</b>			
Elektronikschaltung	siehe S. 49 Bild 4.1.4.1		
Betriebsanzeige	LED 5 mm (grün)	Conrad electronics	1
Festspannungsregler	LT-1084	Conrad electronics	1
Kondensator	1 mF	Conrad electronics	1
Kondensator	2,2 µF	Conrad electronics	2
Operationsverstärker	OP07	Conrad electronics	1
Schalter	Zweistufen Kippschalter	Conrad electronics	1
Sicherung	Kleinstsicherung	Conrad electronics	1
Transistor	MOSFET IRF-730	Conrad electronics	2
Widerstand	470 W	Conrad electronics	1

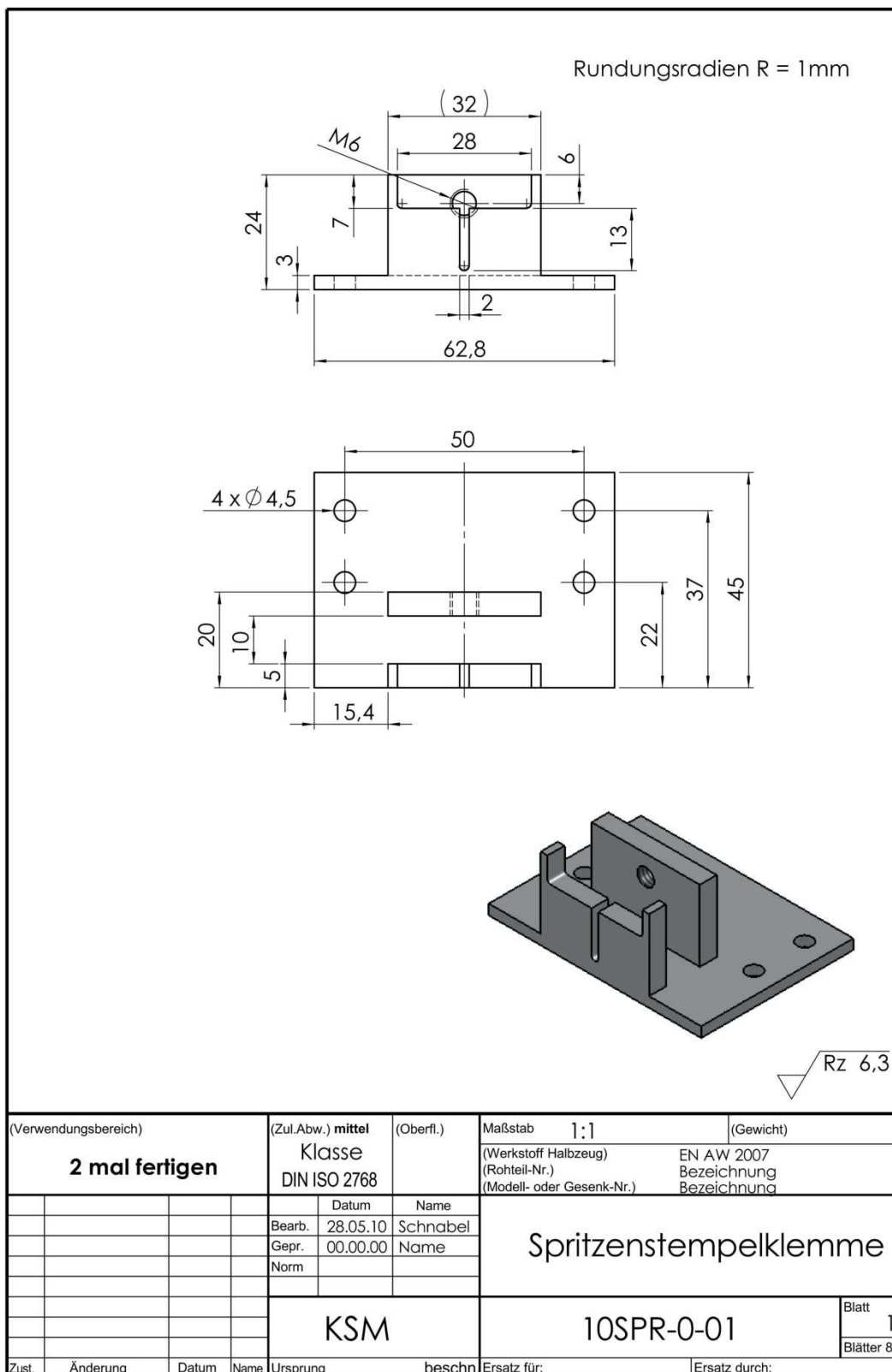


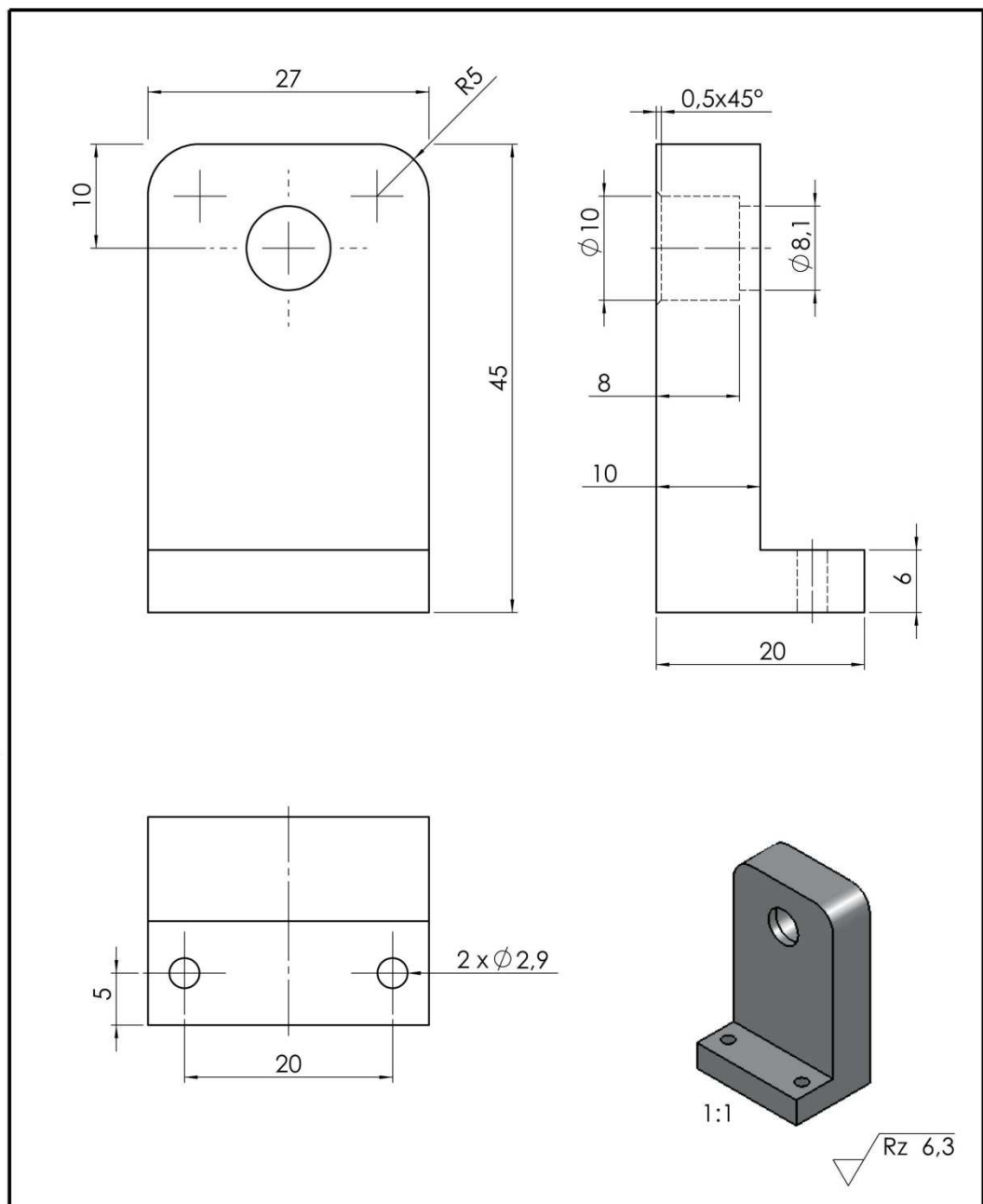
---

Widerstand	1 kW	Conrad electronics	4
Widerstand	1 MW	Conrad electronics	2

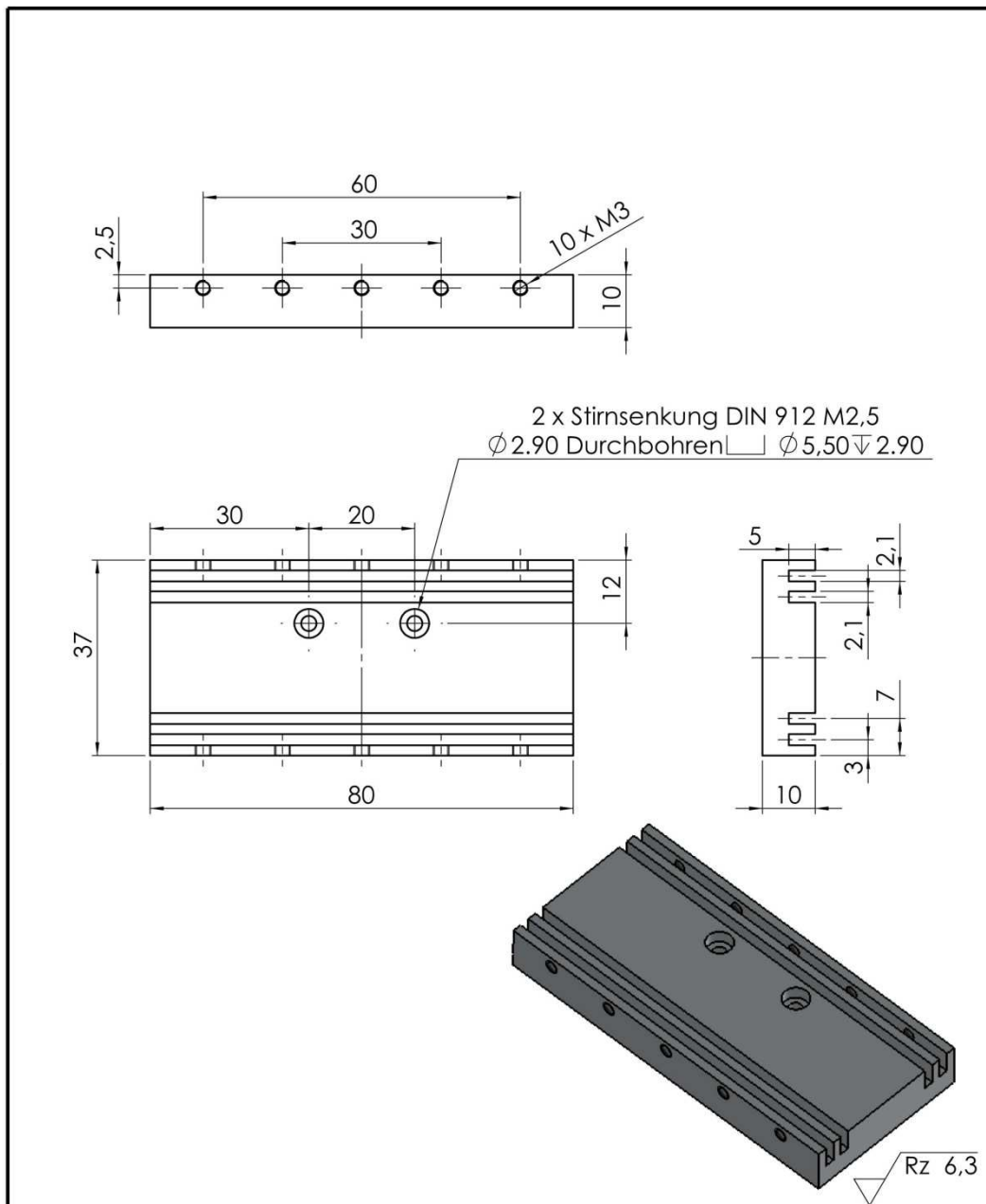
## Zeichnungssatz

Der folgende Zeichnungssatz enthält alle konstruierten Bauteile des Beatmungsgerätes. Die Bauteile und Zeichnungen wurden mit SolidWorks 2009 erstellt. Die CAD-Dateien und der vollständige Zeichnungssatz sind bei der Arbeitsgruppe KSM hinterlegt.

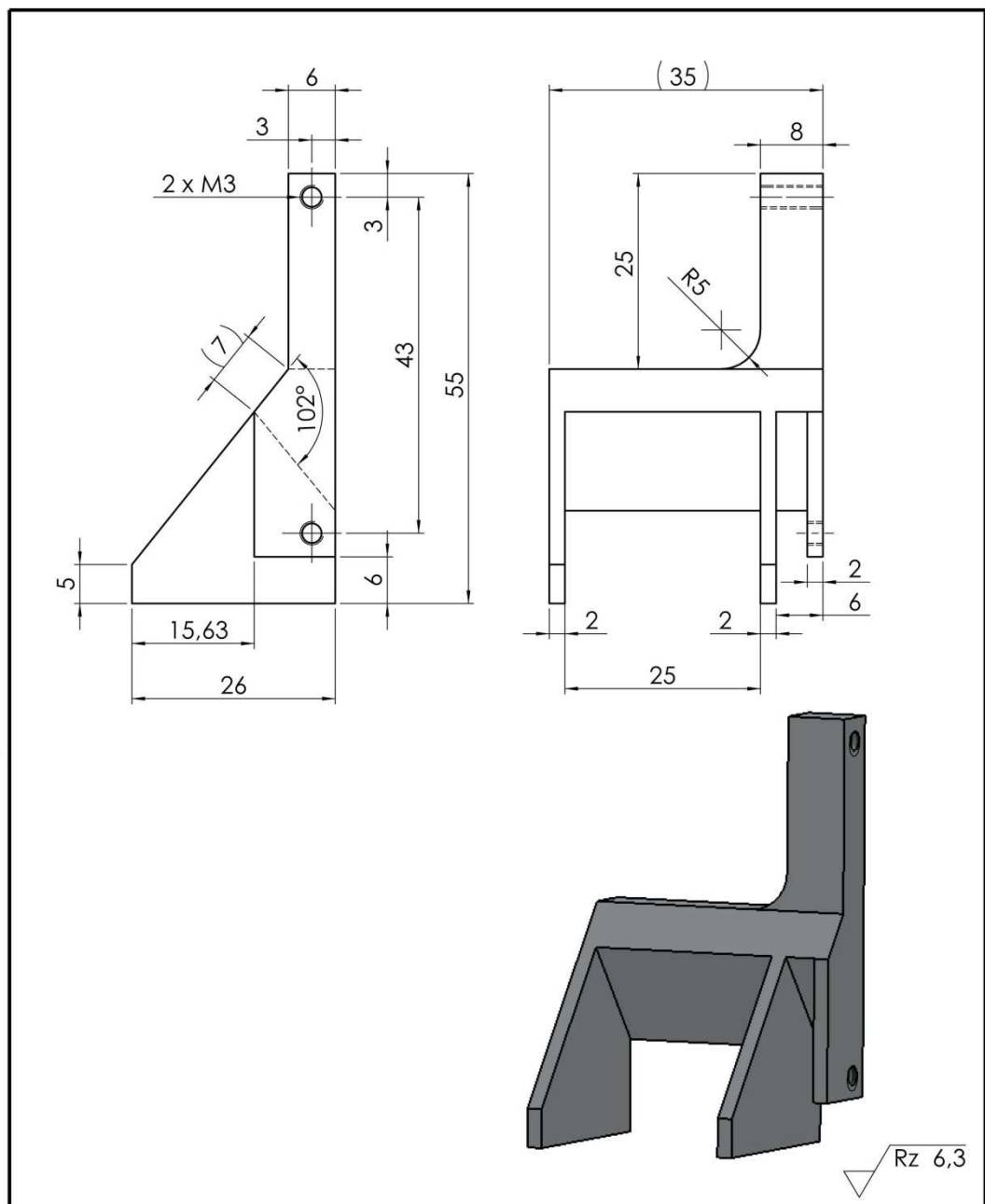




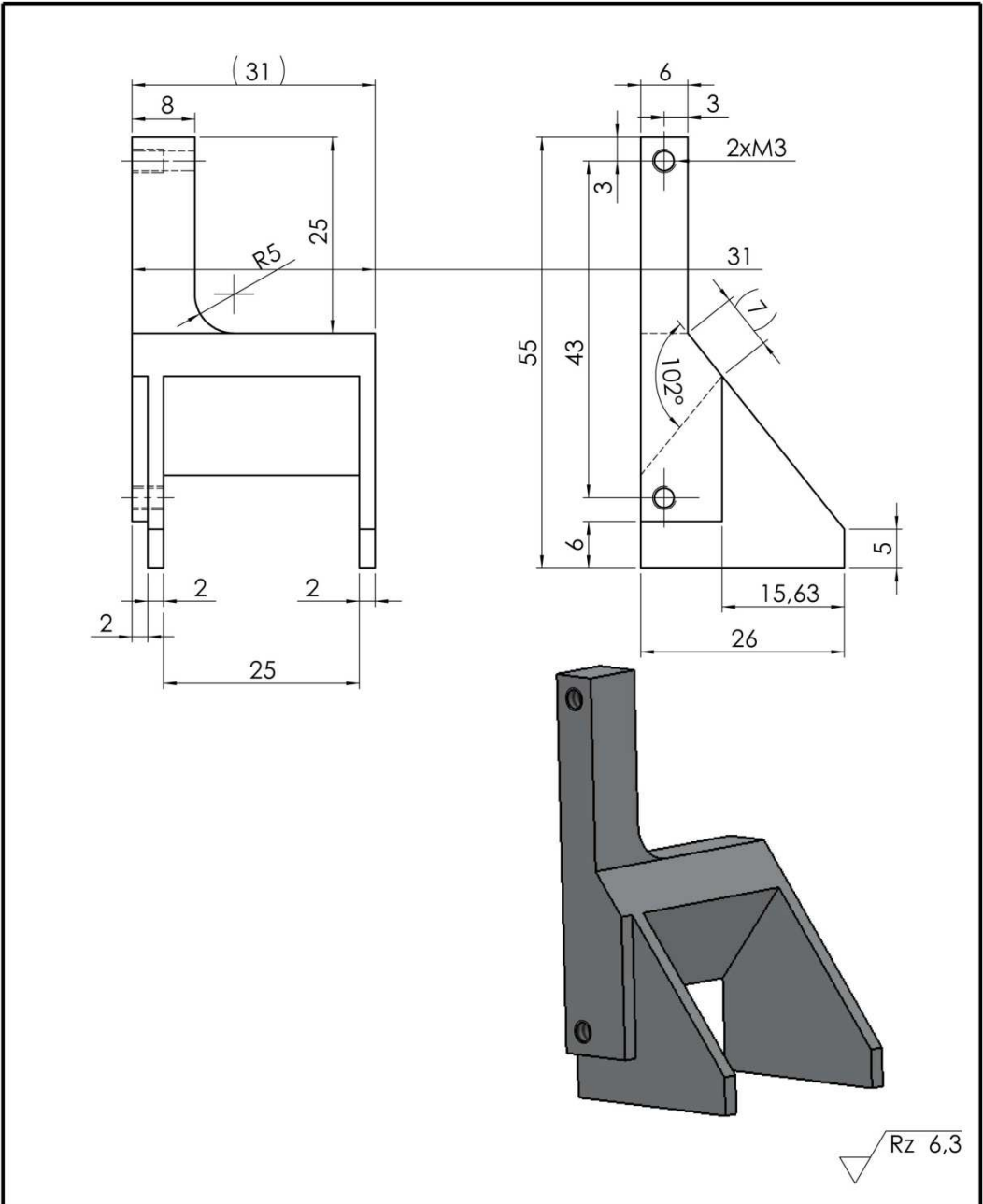
(Verwendungsbereich)				(Zul.Abw.) mittel		(Oberfl.)	Maßstab 2:1	(Gewicht)
<b>2 mal fertigen</b>				Klasse			(Werkstoff Halbzeug)	EN AW 2007
				DIN ISO 2768			(Rohteil-Nr.)	Bezeichnung
				Datum	Name		(Modell- oder Gesenk-Nr.)	Bezeichnung
				Bearb.	28.05.10	Name	<b>Spritzenanschlag</b>	
				Gepr.	00.00.00	Name		
				Norm				
				KSM			10SPR-0-02	
Zust.	Änderung	Datum	Name	Ursprung	beschn.	Ersatz für:	Ersatz durch:	Blatt 2
								Blätter 8



(Verwendungsbereich)			(Zul.Abw.) mittel		(Oberfl.)	Maßstab 1:1	(Gewicht)
<b>2 mal fertigen</b>			Klasse			(Werkstoff Halbzeug)	EN AW 2007
			DIN ISO 2768			(Rohteil-Nr.)	Bezeichnung
			Datum	Name	Führungsschlitten		
			Bearb. 28.05.10	Schnabel			
			Gepr. 00.00.00	Name			
			Norm				
			KSM		10SPR-0-03		Blatt 3
Zust.	Änderung	Datum	Name	Ursprung	beschn.	Ersatz für:	Ersatz durch:
							Blätter 8

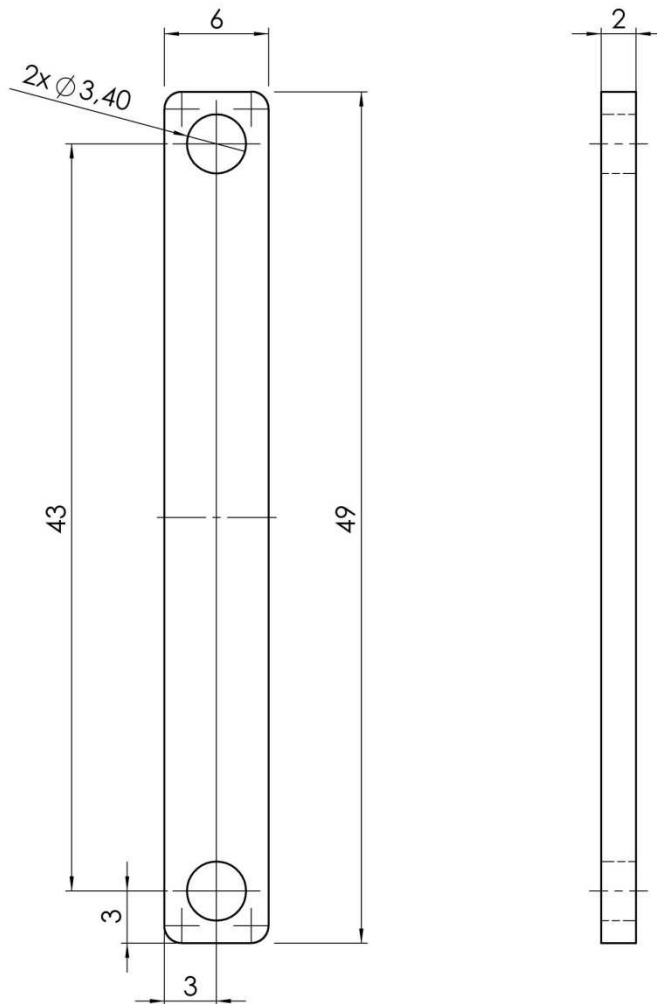


(Verwendungsbereich)  <b>2 mal fertigen</b>				(Zul.Abw.) mittel  <b>Klasse</b>  DIN ISO 2768		(Oberfl.)		Maßstab 1,5:1		(Gewicht)			
								(Werkstoff Halbzeug) (Rohteil-Nr.) (Modell- oder Gesenk-Nr.)		EN AW 2007 Bezeichnung Bezeichnung			
					Datum	Name		Führungszwinge links					
				Bearb.	28.05.10	Schnabel							
				Gepr.	00.00.00	Name							
				Norm									
				KSM				10SPR-0-04				Blatt	4
												Blätter 8	
Zust.	Änderung	Datum	Name	Ursprung		beschn		Ersatz für:		Ersatz durch:			



(Verwendungsbereich)			(Zul.Abw.) mittel		(Oberfl.)	Maßstab 1,5:1	(Gewicht)
2 mal fertigen			Klasse			(Werkstoff Halbzeug)	EN AW 2007
			DIN ISO 2768			(Rohteil-Nr.)	Bezeichnung
			Datum	Name		(Modell- oder Gesenk-Nr.)	Bezeichnung
			Bearb. 28.0510	Schnabel	Führungszwinge rechts		
			Gepr. 00.00.00	Name			
			Norm				
			KSM		10SPR-0-05		Blatt 5
							Blätter 8
Zust.	Änderung	Datum	Name	Ursprung	beschn.	Ersatz für:	Ersatz durch:

Rundungsradien  $R = 1\text{ mm}$



$\nabla$  Rz 6,3

(Verwendungsbereich)				(Zul.Abw.) mittel		(Oberfl.)	Maßstab 3:1		(Gewicht)
<b>4 mal fertigen</b>				Klasse			(Werkstoff Halbzeug)		EN AW 2007
				DIN ISO 2768			(Rohteil-Nr.)		Bezeichnung
					Datum	Name	Spannblech		
				Bearb.	28.05.10	Schnabel			
				Gepr.	00.00.00	Name			
				Norm					
				KSM			10SPR-0-06		Blatt 6
									Blätter 8
Zust.	Änderung	Datum	Name	Ursprung	beschn.	Ersatz für:	Ersatz durch:		





Technical drawing of a pressure sensor holder (Drucksensorhalterung). The top view shows a U-shaped component with a total width of 120, a central width of 58, and a height of 50. The inner corners have a radius of R10. The side view shows a rectangular component with a width of 10 and a central hole with a diameter of 5.5. The component is made of stainless steel (2 x M6 12/17) and has a surface finish of RZ 6,3.

Drucksensorhalterung

DS-10-01

Blatt 2

(Verwendungsbereich)		mittel		(Oberfl.)		Maßstab 1:1		(Gewicht)	
einmal fertigen		Klasse DIN ISO 2768				(Werkstoff Halbzeug) (Rohteil-Nr.) (Modell- oder Gesenk-Nr.)		ENAW2007 Bezeichnung Bezeichnung	
			Datum		Name	Drucksensorhalterung			
			Bearb.	26.07.10	Schnabel				
			Gepr.						
			Norm						
		Klinisches Sensoring und Monitoring				DS-10-01			
Zust.	Änderung	Datum	Name	Ursprung	beschn.	Ersatz für:		Ersatz durch:	

## Datenblätter



## SMC corvus eco

## Configuration

## SMC Corvus eco

Power-Supply	90...250 VAC 50/60 Hz 40W		
Limit-Inputs	Axis 1: npn Axis 2: npn Axis 3: npn		internally by jumper
Limit-Power-Supply	<input checked="" type="checkbox"/> 5V <input type="checkbox"/> 12V		internally by jumper
Communication-Interface	<input checked="" type="checkbox"/> RS232 <input type="checkbox"/> USB 1.0	Baudrate	57600 Baud
Digital IO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Touch -Display	
Safety-Device	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> joystick-port external	<input type="checkbox"/> joystick internal 2/3 axis
Encoder	# of axis		
	1	<input type="checkbox"/> closed-loop RS422	<input type="checkbox"/> 1Vpp
	2	<input type="checkbox"/> closed-loop RS422	<input type="checkbox"/> 1Vpp
	3	<input type="checkbox"/> closed-loop RS422	<input type="checkbox"/> 1Vpp
Configured for	1	LS-65, 2SM	
	2	LS-65, 2SM	
	3	(LS-65, 2SM)	

Created by VenusTerm 0.13  
Statusinformation: 2010-06-16 10:25:40

identify  
Corvus Eco 1 456 1 200

ge

0

version

4.56

getserialno

10040289

getoptions

1

-1 getaxis

1 1 0

-1 getsw

1 1 1 1 2 2

-1 getswst

0 0 0 0 0 0

-1 getpitch

1.000000

1.000000

1.000000

1.000000

getlimit

0.000000 78.288083

0.000000 78.244022

-16383.000000 16383.000000

-1 getcalswdist

0.000000

0.000000

0.000000

getvel

15.000000

getaccel

100.000000

status

0

0 getunit

2

1 getunit

2

2 getunit

2

3 getunit

2

getcalvel

5.000000

0.250000

getrmvel

5.000000

0.250000

1 getncalvel

5.000000 1.000000

2 getncalvel

5.000000 0.250000

3 getncalvel

5.000000 0.250000

1 getnrmvel

5.000000 0.250000

2 getnrmvel

5.000000 0.250000

3 getnrmvel

5.000000 0.250000

1 getmotiondir

0

2 getmotiondir

0

3 getmotiondir

0

getjoysticktype

3

getjoyspeed

15.000000

getjoyspeed

0.250000

getmanaccel

100.000000

1 getnjoyspeed

15.000000

2 getnjoyspeed

15.000000

3 getnjoyspeed

15.000000

1 getref

15.000000

getwheel

0

1 getwheelratio

1.000000

2 getwheelratio

1.000000

3 getwheelratio

1.000000

1 getwheelbratio

0.100000

2 getwheelbratio

0.100000

3 getwheelbratio

0.100000

1 getjoyassign

1

2 getjoyassign

2

3 getjoyassign

3

1 getwheelres

100

2 getwheelres

100

3 getwheelres

100

-1 getclloop

0 0 0

-1 getpdisplay

10 5

10 5

10 5

1 getnselpos

0

2 getnselpos

0

3 getnselpos

0

1 getscaletype

1

2 getscaletype

1

3 getscaletype

1

1 getscaleinterface

0

2 getscaleinterface

0

3 getscaleinterface

0

1 getclperiod

0.004000000

2 getclperiod

0.004000000

3 getclperiod

0.004000000

1 getclfactor

1000

2 getclfactor

1000

3 getclfactor

1000

1 getclpara

0.000000 10.000000 0.000000 16383.000000

0.000000 0.000000 0.000000 2.000000

1.000000 0.000000

2 getclpara

0.000000 10.000000 0.000000 16383.000000

0.000000 0.000000 0.000000 2.000000

1.000000 0.000000

3 getclpara

0.000000 10.000000 0.000000 16383.000000

0.000000 0.000000 0.000000 2.000000

1.000000 0.000000

1 getclwindow

0.000000

2 getclwindow

0.000000

3 getclwindow

0.000000

-1 getref

0 0 0

-1 getrefst

1

getpowerup

1

pos

37.00000 37.00000 0.00000

getpos

0.000000 0.000000 0.000000

getdim

3

getrefvel

1.000000

0.010000

getaccelfunc

1

getipadr

192.168.1.2

getmacadr

00:50:C2:10:94:8C

1 getpolepairs

50

2 getpolepairs

50

3 getpolepairs

50

1 getmotmin

7000

2 getmotmin

7000

3 getmotmin

7000

1 getmotgrad

120

2 getmotgrad

120

3 getmotgrad

120

1 getmp

1

2 getmp

1

3 getmp

1

1 1 getinfunc

0

2 1 getinfunc

0

3 1 getinfunc

0

1 2 getinfunc

0

2 2 getinfunc

0

3 2 getinfunc

0

1 3 getinfunc

0

2 3 getinfunc

0

3 3 getinfunc

0

1 getpcor

0

2 getpcor

0

3 getpcor

0

gsp

1

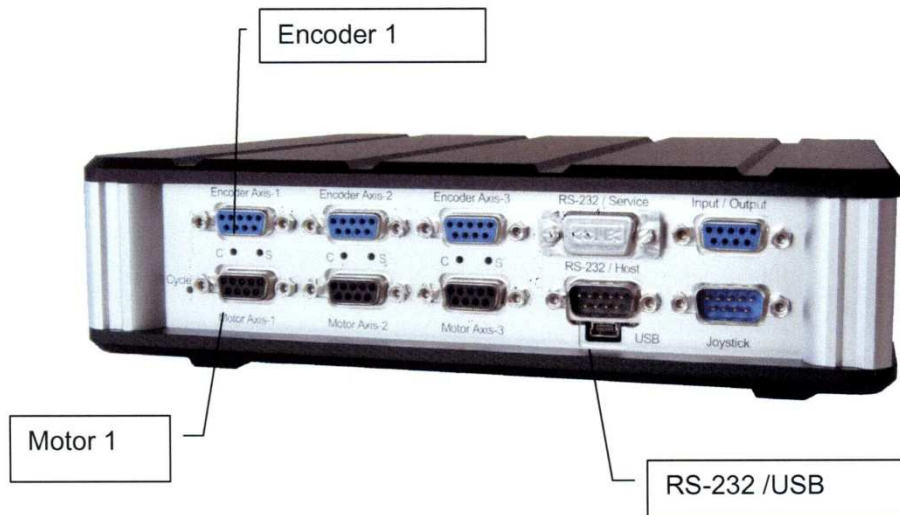
getmerror

0

geterror

0

## How to Connect:



According the previous page, please connect all axis to the controller. The controller is completely configured for the system. Please connect **all** stages, if you do not connect all stages you should deactivate the not connected axis (*0 axisid setaxis*) . Otherwise the system will not behave like you expect, if stage is not connected the controller recognizes active limit-switches, with the result that no motor will move!



Please be careful, do not connect a motor to the encoder-port, and not connect a encoder to the motor-port!

Motor-cables marked with a green rubber at the connector!

Encoder-cables marked with a orange or red rubber at the connector!

After connecting all components, you can power-up the system.



If the system delivered with a joystick, please wait about 8-10 sec, before you actuate the joystick. In the boot-phase, the controller calibrates the device! Otherwise the joystick will not be available for the controller!



A system with additional encoders is configured for closed-loop, the encoder must be connected!

Wiring-Scheme      LS-65 2SM



2 Phase Stepper - Motor ST4018-L1206

motor-type	2 phase bipolar
phase current	1.2 A
step angle	1.8°
steps	200
coil-resistance	3.3 Ohms
coil-inductance	4.3 mH
holding-torque	350 mNm
pitch	1 mm/rev
resolution/fullstep	5 µm

Motor Pinout & Cable

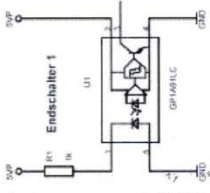
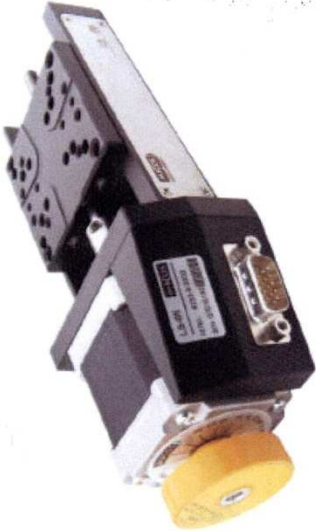
Cable type: LiYcY 4x2x0.14mm<sup>2</sup> open-end

HD15m (stage)	Function	Color
HD15f (cable)		
1	A+	red
2	A-	blue
5	B+	grey
6	B-	pink
10	Vcc 5 V	white
13	E2 (NC)	green
14	E1 (NC)	white
15	GND	brown

Limit-switches are wired as normal-closed!  
E1: hard-limit in negative direction (near motor)  
E2: hard-limit in positive direction

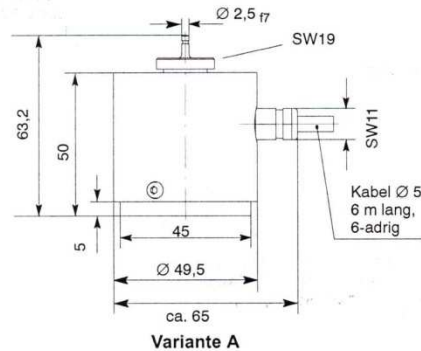
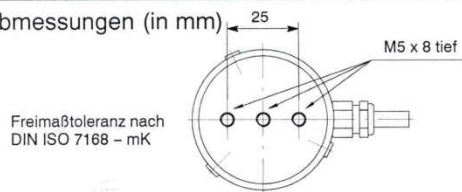
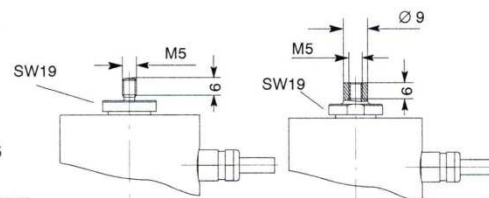
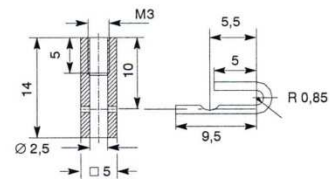
Optical Limit-Switches:

Supply Voltage	5 V
Contact Rating	20 mA 5 V resistive load
Contact Type	normal closed, open collector
Operating Temperature	-25 to +85 °C



**U1A****Kraftaufnehmer****Charakteristische Merkmale**

- Zug/Druckkraftaufnehmer
- Nennkräfte 10 N ... 50 N
- Integrierter Überlastschutz
- Seitenkraftabstützung
- Variable Krafteinleitung

**Abmessungen (in mm)****Variante A****Kupplung für Gelenköse (Variante A)****Variante B****Variante C**



## Technische Daten

Typ			U1A		
Genauigkeitsklasse			0,1		
Nennkraft		N	10	20	50
Nennkennwert	$C_{nom}$	mV/V	2		
rel. Kennwertabweichung	$d_c$	%	0,2		
rel. Zug-Druck-Kennwertunterschied	$d_{zd}$	%	0,4		
rel. Nullsignalabweichung	$d_{s,0}$	%	1		
Rel. Umkehrspanne (0,2 $F_{nom}$ bis $F_{nom}$ )	$u$	%	0,15		
Linearitätsabweichung	$d_{lin}$	%	0,1		
Temperatureinfluss auf den Kennwert/10 K bez. auf den Kennwert	$TK_C$	%	0,1		
Temperatureinfluss auf das Nullsignal/10 K bez. auf den Kennwert	$TK_0$	%	0,05		
Exzentrizitätseinfluss / mm	$d_E$	%	0,1		
Rel. Kriechen über 30min	$d_{crF+E}$	%	$\pm 0,06$		
Eingangswiderstand	$R_e$	$\Omega$	$> 345$		
Ausgangswiderstand	$R_a$	$\Omega$	300 – 400		
Isolationswiderstand	$R_{is}$	$\Omega$	$> 5 \times 10^9$		
Referenzspeisespannung	$U_{ref}$	V	5		
Gebrauchsbereich der Speisespannung	$B_{U,G}$	V	0,5 ... 6		
Nenntemperaturbereich	$B_{t,nom}$	$^{\circ}C$	-10 ... +50		
Gebrauchstemperaturbereich	$B_{t,G}$	$^{\circ}C$	-20 ... +50		
Lagerungstemperaturbereich	$B_{t,S}$	$^{\circ}C$	-30 ... +60		
Referenztemperatur	$t_{ref}$	$^{\circ}C$	+23		
Max. Gebrauchskraft	$(F_G)$	%	120		
Grenzkraft	$(F_L)$	%	1000	500	200
Bruchkraft	$(F_B)$	%	2000	1000	400
Statische Grenzquerkraft	$(F_Q)$	%	200	100	40
Nennmessweg	$S_{nom}$	mm	0,28	0,21	0,2
Grundresonanzfrequenz	$f_G$	Hz	300	450	700
Gewicht		kg	0,3		
Rel. zul. Schwingbeanspruchung	$F_{rb}$	%	70		
Schutzart nach DIN EN 60529			IP 40		

## Gelenkösen

## Optionen

ZGO	ZGU	Code	Option 1: Messbereich	Code	Option 2: Krafteinleitung
		010N	10 N	A	mit Bolzen
		020N	20 N	B	mit Außengewinde M5
		050N	50 N	C	mit Innengewinde M5
				Code	Option 3: Kabelauführung
				K	mit Kabel, 6 m, freie Enden
				M	mit Kabel, 6 m, MS-Stecker
				D	mit Kabel, 6 m, D 15-Stecker
Bestell-Beispiel					
K-U1A- 0 1 0 N - A K					

**Lieferumfang:** Aufnehmer und entsprechendes Krafteinleitungsteil, Kupplung für Gelenköse bei Code A

**Zubehör** (nicht im Lieferumfang enthalten):

Gelenköse oben für Kupplung M3 (Option A), 1-U1/5kg/ZGO

Gelenköse oben für Innengewinde M5 (Option C), 1-U1/5kg/ZGU

Gelenköse unten für Innengewinde M5 (alle Typen), 1-U1/5kg/ZGU

Änderungen vorbehalten.

Alle Angaben beschreiben unsere Produkte in allgemeiner Form. Sie stellen keine Eigenschaftszusicherung im Sinne des §459, Abs. 2, BGB dar und begründen keine Haftung.

Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH

Postfach 10 01 51, D-64201 Darmstadt

Im Tiefen See 45, D-64293 Darmstadt

Tel.: 06151 803-0; Fax: 06151 8039100

E-mail: [support@hbm.com](mailto:support@hbm.com) [www.hbm.com](http://www.hbm.com)



measurement with confidence



## Perfusate Oxygenation

# accessories



Fiber Oxygenator D150



Fiber Oxygenator D200

- Hollow Fiber Oxygenator in two sizes D150 or D200
- MediSulfone® Membrane Material
- 19/54 ml Total Priming Volume
- 0.25/0.6 m<sup>2</sup> Active Oxygenating Surface Area
- Can Be Used 3 to 10 Times
- Available in individual units or in packages of 5
- Selection of different Holders

### Fiber (Membrane) Oxygenator

Alternative oxygenator to glass frit oxygenating bubblers or glass bulb oxygenators. The membrane oxygenator is used for blood, blood doped perfusate, or when using perfusate that contains protein to prevent foaming.

### Specifications

	D150	D200
Membrane:		
Material	MediSulfone®	MediSulfone®
Effective Surface Area	0.25 m <sup>2</sup>	0.6 m <sup>2</sup>
Wall thickness	50 µm	50 µm
ID	250 µm	250 µm
Effective Fiber Length	140 mm	140 mm
Sterilization	ETO	ETO
Priming Volume	19 ml	54 ml
Oxygenator Materials:		
Housing	Polycarbonate	Polycarbonate
Bloodports	Polycarbonate	Polycarbonate
Potting	Polyurethane	Polyurethane
Oxygenator:		
Maximum Recommended TMP	500 mmHg	500 mmHg
Dimensions	180 x 40 mm	180 x 55 mm
Weight (grams)	66	124

### Order # Product

- PY8 73-3757** Fiber (Membrane) Oxygenator D150, pkg. of 1  
**PY8 73-3762** Fiber (Membrane) Oxygenator D150, pkg. of 5  
**PY8 73-3758** Fiber (Membrane) Oxygenator D200, pkg. of 1  
**PY8 73-3763** Fiber (Membrane) Oxygenator D200, pkg. of 5  
**PY8 73-3759** Mounting Kit for D150 Fiber Oxygenator on Holder1  
**PY8 73-3760** Mounting Kit for D200 Fiber Oxygenator on Holder1  
**PY8 73-3765** Gas & Perfusate Connector (5 Sets)

1—Oxygenator mounting kits also require a system specific Oxygenator Holder except when used with the PS-1 system. The different holders available are listed in Table listed to the right.

Stand Alone Oxygenator Holder  
PY8 73-3058Universal Mounting Kit  
PY8 73-3056

### Oxygenator Holders

#### Oxygenator Holder for UP100 or IH-SR System

- Holds Fiber Oxygenator (PY8 73-3757 / PY8 73-3758)
- 13 mm OD Maximum for Mounting Rod (rod not included)

#### Oxygenator Holder for UP100D or PSCI System

- Holds 2 Fiber Oxygenator (PY8 73-3757 / PY8 73-3758)
- 20 mm OD Maximum for Mounting Rod (rod not included)

### Stand Alone Oxygenator Holder

- Holds Fiber Oxygenator (PY8 73-3757 / PY8 73-3758)
- Includes 1 Needle Valve for gas regulation
- 13 mm OD Maximum for Mounting Rod (rod not included)

### Universal Mounting Kit (Depending on Type D150 or D200)

- 2 Ring Clamps to Hold Oxygenator
- Tubing Adapters for Oxygenator
- Silicone & Tygon Tubing

### Specifications

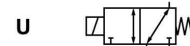
Holder for:	Order #	# of Needle Valves Included	Maximum Diameter for Rod Mount
UP100 & IH-SR	PY8 73-3061	0	13 mm
UP100D & PSCI	PY8 73-3057	0	20 mm
Stand Alone	PY8 73-3058	1	13 mm



**ASCO**  
SCIENTIFIC®

## MICRO-SCHLAUCHQUETSCHVENTIL

magnetisch betätigt  
Außendurchmesser 1,65 bis 9,5 mm



3/2  
Baureihe  
**384**

### MERKMALE

- Magnetventil für die Unterbrechung des Durchflusses durch Abquetschen des Volumenstroms im Schlauch.
- Für Anwendungen im sterilen, aseptischen, physiologischen und Nahrungsmittelbereich geeignet.
- Keine Turbulenzen oder Totvolumen bei Unterbrechung des Volumenstroms.
- Geräuscharmer Betrieb.
- Voller Öffnungsquerschnitt im Vergleich zu einem Standard-Magnetventil.
- Impulsbetätigte Handhilfsbetätigung für die Montage des Schlauchs.
- Der Schlauch ist das einzige medienberührte Teil.
- Durchfluss in beiden Richtungen möglich.
- Das Ventil entspricht den geltenden EU-Richtlinien.

### ALLGEMEINES

Differenzdruck 0 bis 0,8 bar [1 bar = 100 kPa]

Medium (*)
Luft, neutrale Gase und
Flüssigkeiten, Wasser, Öl

### MEDIUMBERÜHRTE TEILE

(\*) Die Beständigkeit der medienberührten Teile gegenüber den verwendeten Medien ist zu überprüfen.

Empfohlener Schlauch VMQ (Silikon)  
[Härte (Shore A): max. 50]

Der Silikon-Schlauch ist nicht im Lieferumfang enthalten.

### ÜBRIGE TEILE

Gehäuse Aluminium, eloxiert  
Schließmechanismus POM (Polyacetal, graphitverstärkt)  
Innenterte Edelstahl  
Führungsrohr Messing, vernickelt

### ELEKTRISCHE DATEN

Isolationsklasse (Magnet)

Elektrischer Anschluss

für Magnet DMX-4

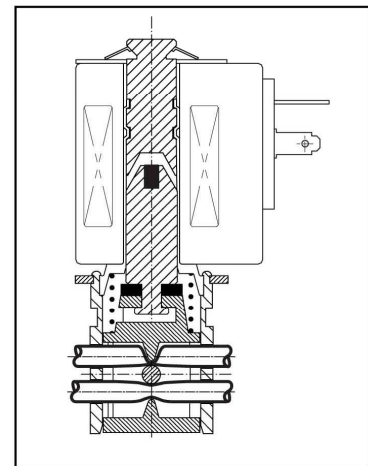
für Magnete AMX und FNX

Elektrischer Ausführung

Spannungen

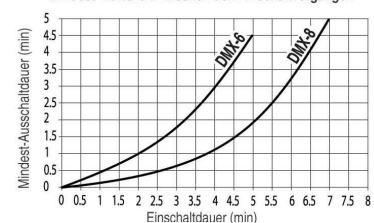
(Andere Spannungen auf Anfrage)

F  
Leitungsdose, abnehmbar  
3 x CM 6 (Pg 7P)  
ISO 4400 (Pg 11P)  
VDE 0580  
DC (=) : 12 - 24V



### EINSATZ IM AUSSETZBETRIEB

Mindest-Wartezeit zwischen den Einschaltvorgängen



### KENNDATEN

Ø Schlauch innen	Ø Schlauch außen	Klemmkraft	Betriebsdruckdifferenz (bar)					Magnettyp	Bestell-Code
			min.	max.					
				Luft, neutr. Gase (*)	Flüssigkeiten (*)				
(mm)	(mm)	(daN)		=		=	=		
Universal									
0,76	1,65	0,12	0	-	0,8	-	0,8	DMX-4	SC H384A004
1,02	2,16	0,18	0	-	0,8	-	0,8	DMX-4	SC H384A001
1,57	3,18	0,22	0	-	0,8	-	0,8	DMX-8	SC H384A002(1)
1,98	3,18	0,18	0	-	0,8	-	0,8	DMX-6	SC H384A003(1)
3,4	4,7	0,4	0	-	0,8	-	0,8	AMX	SC H384A005
4,8	7,9	0,85	0	-	0,8	-	0,8	FNX	SC H384B006
6,4	9,5	1,1	0	-	0,8	-	0,8	FNX	SC H384B007

(1) Die Mindest-Ausschaltzeit ist zu beachten, siehe hierzu obenstehende Grafik.

**ASCO**  
JOUCOMATIC

Weitere Informationen unter [www.ascojoucomatic.de](http://www.ascojoucomatic.de)

X006-02-05

## SONDERAUSFÜHRUNGEN / ZUBEHÖR

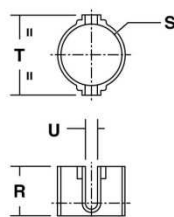
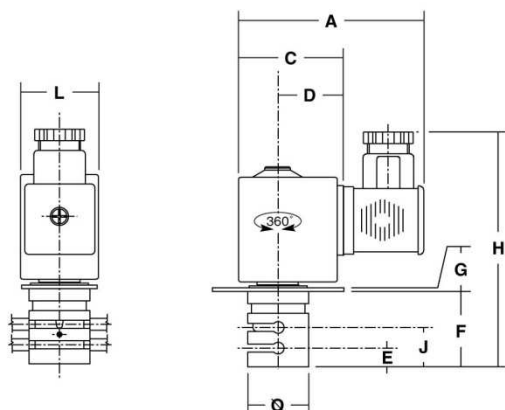
- Um einen sicheren Halt zu gewährleisten, ist die Verwendung einer externen Schlauchführung für Schläuche mit Außendurchmesser < 2,2 mm (bei den Magnetventilen SC H 384A001 bis ...A004), < 3,5 mm (beim Magnetventil SC H 384A005) und < 6 mm (bei den Magnetventilen SC H 384B006 und ...007) erforderlich. Siehe hierzu auch "Abmessungen".
- Bei der Verwendung anderer als die von uns empfohlenen Schläuche bitten wir um Rücksprache.
- Leitungsdose mit Leuchtdiode und Schutzbeschaltung oder mit konfektioniertem Kabel.

## INSTALLATION

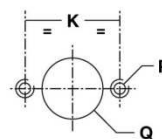
- Die Ventile können in jeder beliebigen Einbaulage montiert werden. Beste Leistungen lassen sich jedoch bei einer Montage in vertikaler Lage mit dem Magnetkopf nach oben erzielen.
- Für die Reihenmontage ist ein Halteblech zwischen Ventilgehäuse und Magnet zu integrieren.
- Die Schläuche sind nicht im Lieferumfang enthalten.
- **Das Magnetventil darf nur bei montiertem Schlauch unter Spannung gesetzt werden.**
- Montage- und Wartungsanweisungen sind jedem Ventil beigelegt.
- Ersatzmagnete:
 

DMX-4 12 V, Bestell-Code: 43005185 / 24 V, Bestell-Code: 43005186
DMX-8 12 V, Bestell-Code: 43005193 / 24 V, Bestell-Code: 43005194
DMX-6 12 V, Bestell-Code: 43005191 / 24 V, Bestell-Code: 43005192
AMX 12 V, Bestell-Code: 43005143 / 24 V, Bestell-Code: 43005144
FNX 12 V, Bestell-Code: 43005316 / 24 V, Bestell-Code: 43005317

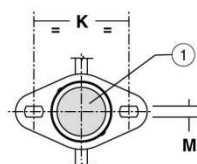
## ABMESSUNGEN (mm), GEWICHTE (kg)



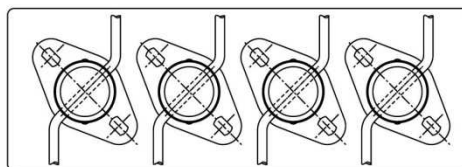
Schlauchführung



Anordnung für den Schalttafeleinbau



Ansicht von unten



Beispiel einer Reihenmontage

## ① Impulsbetätigte Handhilfsbetätigung

① Impulsbetätigte Handhilfsbetätigung																				Schlauchführung	
Bestell-Code	Ø	A	C	D	E	F	G	H	J	K	L	M	P	Q	R	S	T	U	Gewicht(1)	Best.-Code	Gewicht
SC H384A001	16	49,5	23,5	15	6	20	1	66	11	24	17	3,3	M3	16,5	10,7	16	24	2,2	0,06	C140094	0,005
SC H384A002	16	49,5	23,5	15	6	20	1	66	11	24	17	3,3	M3	16,5	10,7	16	24	2,2	0,06	C140094	0,005
SC H384A003	16	49,5	23,5	15	6	20	1	66	11	24	17	3,3	M3	16,5	10,7	16	24	2,2	0,06	C140094	0,005
SC H384A004	16	49,5	23,5	15	6	20	1	66	11	24	17	3,3	M3	16,5	10,7	16	24	2,2	0,06	C140094	0,005
SC H384A005	25	78	43	27	10,5	32	1,5	99	17,5	39	32	4,5	M4	25,5	14	25	33	3,2	0,30	C140095	0,009
SC H384B006	30	84	49	28	13	43,5	1,5	99	24,5	45,5	42	4,5	M4	30,5	24	30	39	6	0,45	C140096	0,015
SC H384B007	30	84	49	28	13	43,5	1,5	99	24,5	45,5	42	4,5	M4	30,5	24	30	39	6	0,45	C140096	0,015

(1) Einschl. Magnet und Leitungsdose

Weitere Informationen unter [www.ascojoucomatic.de](http://www.ascojoucomatic.de)

X006-02-06

## V. Literaturverzeichnis

- [ASH-67] Ashbaugh, D. G.; D. B. Bigelow; T. L. Petty; B. E. Levine "Acute respiratory distress in adults" *Lancet* 2: 319-323 1967
- [ASC-10] Webauftritt ASCO Scientific 2010  
([http://www.ascojoucomatic.de/wbs/w3b.exe/\\_de/reframe.html?Url=/wbs/w3b.exe/\\_de/701/702/727](http://www.ascojoucomatic.de/wbs/w3b.exe/_de/reframe.html?Url=/wbs/w3b.exe/_de/701/702/727))
- [B.B-10] Webauftritt B.Braun Melsungen AG 2010  
(<http://www.bbraun.de/cps/rde/xchg/bbraun-de/hs.xsl/products.html?level=3&id=00020741570002086062&lev2Id=00020741570002086054>)
- [B.B2-10] Webauftritt B.Braun Melsungen AG 2010  
(<http://www.bbraun.de/cps/rde/xchg/bbraun-de/hs.xsl/products.html?id=00020741570000000040&prid=PRID00002593>)
- [BRU-04] P. Dodek; S. Keenan; D. Cook; D. Heyland; M. Jacka; L. Hand; J. Muscedere; D. Foster; N. Mehta; R. Hall; C. Brun-Buisson and for the Canadian Critical Care Trials Group and the Canadian Critical Care Society "Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia" *Ann Intern Med* 2004; 305-313.
- [COU-09] James Courtney Parker; Adel Sakla; Francis M. Donovan; David Beam; Annu Chekuri; Mohammad Al-Khatib; Charles R. Hamm; Fabien G. Eyal "A microprocessor-controlled tracheal insufflation-assisted total liquid ventilation system" *Med Biol Eng Comput* (2009) 47:931-939
- [DRÄ-1] Dräger medical online Booklet: „Kurven und Loops in der Beatmung“- 2010
- [DRÄ-2] Dräger medical online Booklet: „Das Atmungsbuch“- 2010
- [FRC-05] Webauftritt Anaesthesia UK 28.03.2005  
(<http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100432>)
- [GAU-96] Gauger, P. G., Pranikoff, T., Schreiner, R. J., Moler, F. W., and Hirschl, R. B. (1996). "Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome." *Crit Care Med*, 24(1), 16-22.
- [HAE-98] G. Haeusler; M.W. Lindner, "Coherence Radar and Spectral Radar New Tools for Dermatological Diagnosis," *J. Biomed. Opt.* 3(1), 21-31 (1998)
- [HAR-09] Produktkatalog Harvard Apparatus 2008/2009 Perfusate Oxygenation Seite K66

- [HBM-10] Webauftritt HBM 2010 (<http://www.hbm.com/de/menu/produkte/aufnehmer-sensoren/kraft/kraftaufnehmer-fuer-industrielle-anwendungen/single/categorie/force-transducers-industrial/product/u1a/backPID/force-transducers-and-force-sensors/>)
- [HIN-09] Prof. Ralf Hinderer Vorlesungsreihe „Therapeutische Technik“ WS 2009/2010
- [HIR-95] Hirschl, R. B., Parent, A., Tooley, R., McCracken, M., Johnson, K., Shaffer, T. H., Wolfson, M. R., and Bartlett, R. H. (1995). "Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure." *Ann Surg*, 221(1), 79-88.
- [HUA-91] D. Huang; E. A. Swanson; C. P. Lin; J. S. Schuman; W. G. Stinson; W. Chang; M. R. Hee; T. Flotte; K. Gregory; C. A. Puliafito; J. G. Fujimoto; "Optical coherence tomography", *Science* 254, 1178-1181 (1991)
- [IBMT-04] TU-Dresden Institut für Biomedizinische Technik 2004, „Technikrelevante Lebensstrukturen und –prozesse“
- [INT-1] Webauftritt AllBusiness 28.05.2001 (<http://www.allbusiness.com/medicine-health/diseases-disorders-respiratory-disease/10623562-1.html>)
- [INT-2] Webauftritt Innovations Report 12.09.2000 ([http://www.innovationsreport.de/html/berichte/medizin\\_gesundheit/bericht-965.html](http://www.innovationsreport.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-965.html))
- [KOE-88] Peter A. Koen, Marla R. Wolfson Thomas H. Shaffer (1988) "Fluorocarbon Ventilation: Maximal Expiratory Flows and CO<sub>2</sub> Elimination" *Pediatric Research* Vol. 24, No. 3
- [MAR-06] N. Markert „Apparatur zur mikroskopischen Beobachtung alveolarer Epithelzellen unter dem Einfluss uniaxialer Dehnung und luftströmungsinduzierter Schubspannung“, Diplomarbeit, HS Mittweida 2006
- [MAT-03] Kenichi Matsuda, MD; Shigeki Sawada, MD; Robert H. Bartlett, MD; Ronald B. Hirschl, MD "Effect of ventilatory variables on gas exchange and hemodynamics during total liquid ventilation in a rat model" *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No. 7
- [MAT-05] Matthay MA.; Zimmerman GA. „Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management" *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:319-327

- [MER-09] M. Mertens; A. Tabuchi; S. Meissner; A. Krueger; U. Kertzscher; A. R. Pries; K. Affeld; A. S. Slutsky; E. Koch; W. M. Kuebler „Alveolar dynamics in acute lung injury: heterogeneous distension rather than cyclic recruitment“ *Critical Care Medicine Crit Care Med*, Vol. 37 (9) (2009) (6,283)
- [MER-02] Merz, U., Klosterhalfen, B., Hausler, M., Kellinghaus, M., Peschgens, T., and Hornchen, H. (2002). "Partial liquid ventilation reduces release of leukotriene B4 and interleukin-6 in bronchoalveolar lavage in surfactant-depleted newborn pigs." *Pediatric Research*, 51(2), 183-9.
- [MIC-10] Webauftritt MICOS GmbH 2010  
(<http://www.micos-online.com/web2/en/1,4,160,ls65.html>) und  
([http://www.micos-online.com/web2/en/1,2,050,smc\\_corvus\\_eco.html](http://www.micos-online.com/web2/en/1,2,050,smc_corvus_eco.html))
- [MOR-00] Morris KP, Cox PN, Mazer CD, Frndova H, McKerlie C, Wolfe R. "Distribution of pulmonary blood flow in the perfluorocarbon-filled lung." *Intensive Care Med* 2000;26:756-63.
- [OPT-05] „Optik für Ingenieure“ 3. überarbeitet Auflage, S. 309 – 336, Springerverlag 2005
- [OVE-96] Overbeck, M. C., Pranikoff, T., and Hirschl, R. B. (1996). "Partial liquid ventilation provides effective gas exchange in a large animal model." *J Crit Care*, 11(1), 37-42.
- [PED-05] F. Pedrotti „Optik für Ingenieure: Grundlagen“, Springer-Verlag 2005
- [QUI-98] Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, van Ackern K. "Computer tomographic assessment of perfluorocarbon and gas distribution during liquid ventilation of acute respiratory failure." *Am J Respir Care Med* 1998;158:249-55.
- [ROB-07] Raymond Robert; Philippe Micheau; Herve' Walti "A supervisor for volume-controlled tidal liquid ventilator using independent piston pumps" *Biomedical Signal Processing and Control* 2 (2007) 267–274
- [ROS-96] Rossman, J. E., Caty, M. G., Rich, G. A., Karamanoukian, H. L., and Azizkhan, R. G. (1996). "Neutrophil activation and chemotaxis after in vitro treatment with perfluorocarbon." *J Pediatr Surg*, 31(8), 1147-50; discussion 1150-1.
- [ROT-10] Webauftritt Carl Roth 2010  
(<http://www.carlroth.com/catalogue/catalogue.do;jsessionid=DB5165489AADB06DA3A6966AA1468783?act=showBookmark&favOid=000000000003d9ac00030023&lang=de-de&market=DE>)
- [RUB-05] G. D. Rubenfeld; E. Caldwell; E. Peabody; J. Weaver; D. P. Martin; M. Neff; E.J. Stern; L. D. Hudson "Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury" *N Engl J Med* 2005 353: 1685-1693

- [SEK-94] Sekins KM, Coalson JJ, deLemos RA, et al. "Long-term partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate." *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:1381-7.
- [SHA-92] Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC Jr: Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:102-9.
- [STE-96] Steinhorn, D. M., Leach, C. L., Fuhrman, B. P., and Holm, B. A. (1996). "Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production." *Crit Care Med*, 24(7), 1252-6.
- [STÖ-05] H. Stöcker „Taschenbuch der Physik: Formeln, Tabellen, Übersichten“, Wissenschaftlicher Verlag Harri Deutsch 2005
- [TIZ-05] H. Tiziani „Medizinische Physik 3. Medizinische Laserphysik“, S 257 – 278, Springerverlag 2005
- [TRE-04] Stefano Tredici MD; Eisaku Komori MD; Akio Funakubo PhD; David O. Brant MS; Joseph L. Bull PhD; Robert H. Bartlett MD; Ronald B. Hirschl MD "A prototype of a liquid ventilator using a novel hollow-fiber oxygenator in a rabbit model" *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 10
- [TÜT-95] Tütüncü, A., and Lachmann, B. (1995). "Effects of partial liquid ventilation on gas exchange and lung mechanics in healthy animals." *App. Cardiopul Pathophysiol*, 5, 195-199.
- [WAL-06] J. Walther „Entwicklung eines schnellen Fourierdomänen OCT-Systems mit großem axialen Messbereich“, Diplomarbeit, HS Mittweida 2006
- [WAR-00] L. B. Ware; M. A. Matthay "The acute respiratory distress syndrome" *N. Engl. J. Med.* 342: 1334-1349, 2000
- [WIK-1] Wikipedia 23.12.2006  
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Lungenbl%C3%A4schen>)
- [WIK-2] Wikipedia 02.01.2005  
([http://de.wikipedia.org/wiki/Optische\\_Koh%C3%A4renztomografie](http://de.wikipedia.org/wiki/Optische_Koh%C3%A4renztomografie))
- [WIK-3] Wikipedia 30.10.2010 ([http://en.wikipedia.org/wiki/Liquid\\_breathing](http://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_breathing))
- [WIK-4] Wikipedia 28.06.2004  
(<http://de.wikipedia.org/wiki/Michelson-Interferometer>)
- [WWW-1] Webauftritt Talessin 15.03.2010  
(<http://www.talessin.de/scripte/medizin/ards.html>)
- [YOU-97] Younger, J. G., Taqi, A. S., Till, G. O., and Hirschl, R. B. (1997). "Partial liquid ventilation protects lung during resuscitation from shock." *J Appl Physiol*, 83(5), 1666-70.

## Erklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Mittweida, den 15.10.2010

.....

Unterschrift

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Diplomarbeit und mein Studium erfolgreich zu beenden.

Mein Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Ralf Hinderer für die fundierte Ausbildung und das hohe Engagement während meines Studiums.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Herrn Prof. Dr. rer. nat. Edmund Koch für die Vergabe des Diplomthemas und die kompetente Betreuung bei theoretischen und praktischen Problemen und für die kreativen Lösungsvorschläge.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Sven Meißner, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und in mir die Freude an einer wissenschaftlichen Laufbahn geweckt hat.

Vielen Dank an Herrn Dipl.-Ing. (FH) Mirko Mehner und Herrn Dipl.-Ing. Stefan Geißler für die konstruktiven Hilfestellungen, an Frau Dana Müller-Niegsch für die Korrekturlesungen und die organisatorische Unterstützung und an die gesamte Arbeitsgruppe Klinisches Sensoring und Monitoring für das unkomplizierte Arbeitsklima, die gegenseitige Unterstützung und den engen Zusammenhalt.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer und uneingeschränkt auf meinem Weg begleitet haben und mir dieses Studium ermöglichten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Mareen für die künstlerische Unterstützung und die wiederholte Motivation in den richtigen Momenten.